

Studien zur Synthese monomerer und dimerer Guaianolide

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften

Dr. rer. nat.

an der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Universität Regensburg



vorgelegt von

Michael Schwarz

aus

Wernberg-Köblitz

Regensburg 2012

Die Arbeit wurde angeleitet von: Prof. Dr. Oliver Reiser

Promotionsgesuch eingereicht am: 22. Oktober 2012

Promotionskolloquium am: 16. November 2012

Prüfungsausschuss:	Vorsitz:	Prof. Dr. Axel Jacobi von Wangelin
	1. Gutachter:	Prof. Dr. Oliver Reiser
	2. Gutachter:	Prof. Dr. Kirsten Zeitler
	3. Prüfer:	Prof. Dr. Robert Wolf

Die vorliegende Dissertation wurde von Oktober 2008 bis Oktober 2012 am Institut für Organische Chemie der Universität Regensburg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Oliver Reiser angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Oliver Reiser möchte ich vielmals für die Überlassung des hochinteressanten und anspruchsvollen Themas der Dissertation und für seine stete Unterstützung und anregenden Diskussionen danken.

Meinen Eltern

*Two roads diverged in a wood, and I –
I took the one less travelled by.
And that has made all the difference.*
(aus dem Gedicht “The Road Not Taken”
von Robert Lee Frost, 1874-1963)

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	Dimere Guaianolide.....	1
1.1.1	Dimere Guaianolide mit Guaianolid-Dien A als Baustein	3
1.1.2	Dimere Guaianolide mit Guaianolid-Dien B als Baustein	7
1.1.3	Dimere Guaianolide mit Guaianolid-Dien C als Baustein	9
1.1.4	Dimere Guaianolide mit Guaianolid-Dien D als Baustein	12
1.1.5	Postulierte Guaianolid-Dien Vorläufer	20
1.1.6	Gochnatiolide und Ainsliadimere	21
1.1.7	Schlussbetrachtung zu den dimeren Guaianoliden.....	30
2	HAUPTTEIL	31
2.1	Themenstellung.....	31
2.2	Synthese des Guaianolid-Grundgerüstes.....	34
2.2.1	Bisherige Synthese des Allylsilans	34
2.2.2	Optimierte Synthese des Allylsilans	36
2.2.3	Cyclopropanierung und Retroaldol-Lactonisierungskaskade.....	42
2.2.4	Aufbau des Guaianolid-7-Ringes	46
2.3	Untersuchungen zur Synthese von Moxartenolid.....	55
2.3.1	Allylische Oxidationen	55
2.3.2	Untersuchungen zur Einführung einer Alkoholfunktion über eine Mislow-Braverman-Evans-Umlagerung.....	59
2.3.3	Einführung der Enon-Funktionalität über eine oxidative Umlagerung	65
2.3.4	Untersuchungen zur Einführung der <i>exo</i> -Methylengruppe	80
2.4	Untersuchungen zur Synthese des Guaianolid-Diens.....	83
2.5	Untersuchungen zur Synthese von Chinensiolid B.....	88
3	ZUSAMMENFASSUNG	90
4	EXPERIMENTALTEIL.....	94
5	SPEKTRENANHANG	149
6	LITERATURVERZEICHNIS	179

7	CURRICULUM VITAE.....	192
8	DANKSAGUNG	194

Abkürzungen

Å	Angström	<i>i</i> Pr	Isopropyl
Ac	Acetyl	IR	Infrarot
acac	Acetylacetonat	LA	Lewis Acid / Lewis-Säure
AIBN	α,α' -Azoisobutyronitril	LDA	Lithiumdiisopropylamid
Äquiv.	Äquivalente	LM	Lösungsmittel
atm	Atmosphärendruck	LiTMP	Lithiumtetramethylpiperidin
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan	LRMS	Low Resolution Mass Spectrometry
BPCC	Bipyridiniumchlorochromat	M	Molar
Bu	Butyl	<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
CCDC	Cambridge Crystallographic Data Centre	Me	Methyl
Cp	Cyclopentadienyl	min	Minute
COSY	Correlation Spectroscopy	MHz	Megahertz
d	Tag(e)	MS	Molsieb
DATMP	Diethylaluminium-2,2,6,6-Tetramethylpiperidin	NMR	Nuclear Magnetic Resonance
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en	NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	PCC	Pyridiniumchlorochromat
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinon	PDC	Pyridiniumdichromat
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer	Pg	Protecting group
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin	Ph	Phenyl
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
DMSO	Dimethylsulfoxid	PPLE	Pankreas Porcine Lipase
<i>dv</i>	Diastereomerenverhältnis	Pr	Propyl
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss	<i>p</i> TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
Et	Ethyl	Py	Pyridin
EWG	Electron-Withdrawing Group	RT	Raumtemperatur
FPTase	Farnesylproteintransferase	Smp	Schmelzpunkt
h	Stunde	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry	TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation	TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan	TBME	<i>tert</i> -Butylmethylether
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence	Temp	Temperatur
IBS	2-Iodoxybenzenesulfonic acid	TES	Triethylsilyl
IBX	2-iodoxybenzoic acid	Tf	Triflat
		THF	Tetrahydrofuran
		TMS	Trimethylsilyl
		TPP	<i>meso</i> -Tetraphenylporphyrin

Hinweis

In der vorliegenden Arbeit wurden die englischsprachigen Namen von Naturstoffen wie etwa „Moxartenolide“ (bzw. „Artemyriantholide“, „Chinensiolide“ usw.) dem deutschen Sprachgebrauch angepasst und dementsprechend als „Moxartenolid“ (bzw. „Artemyriantholid“, „Chinensiolid“ usw.) bezeichnet, um einer Verwechslung mit der Pluralform vorzubeugen.

1 Einleitung

1.1 Dimere Guaianolide¹

In der Natur ist eine Vielzahl an dimeren Sesquiterpenoiden bekannt. In einem sehr guten Übersichtsartikel von *Shan et al.*^[1] aus dem Jahr 2011 wird eine ausgiebige Zusammenfassung der Literatur zu diesen dimeren Sesquiterpenoiden über die letzten fünfzig Jahre gegeben, wobei dimere Guaianolide eine Untergruppe der dimeren Sesquiterpenoide darstellen. Gemäß des Übersichtsartikels von *Shan et al.* werden dimere Guaianolide größtenteils über eine [4+2]-Cycloaddition (Diels-Alder oder Hetero-Diels-Alder) aus den entsprechenden Monomeren gebildet.

Weiterhin gibt es Übersichtsartikel, in denen Diels-Alder-Reaktionen in Naturstoffen^[2,3] bzw. dimere Naturstoffe^[4] behandelt werden. In einem Übersichtsartikel von *Reiser* und *Schall* werden sowohl die Biosynthesen von monomeren Guaianoliden, als auch bis dahin bekannte Totalsynthesen abgehandelt.^[5]

Im Folgenden soll eine umfassende Übersicht über dimere Guaianolide gegeben werden. Hierbei wird insbesondere Wert auf die Diskussion des strukturellen Aufbaus und den postulierten Biosynthesen der dimeren Guaianolide über eine Diels-Alder-Reaktion gelegt.

Prinzipiell sind für eine Diels-Alder-Reaktion^[6] ein Dienophil und ein Dien nötig. Guaianolide, welche als Dien fungieren, besitzen in der Regel eine Cyclopentadien-Einheit. Dabei treten in den bekannten dimeren Guaianoliden die vier schematisch in Abbildung 1 gezeigten Guaianolid-Diene **A-D** auf. Sie unterscheiden sich lediglich in der Stellung der Dien-Einheit innerhalb der Cyclopentadien-Einheit.

Die dimeren Guaianolide könnten, wie in der Literatur postuliert und nachfolgend gezeigt wird, aus einem Guaianolid-Dien des Typs **A-D** und einem weiteren Guaianolid-Dienophil entstehen. Für biomimetische Diels-Alder-Reaktionen wird in der Literatur die Existenz des Enzyms Diels-Alderase bis heute diskutiert.^[7]

¹ Hinweis: Die Strukturen als auch die zugrunde liegenden Diels-Alder-Reaktionen der hier diskutierten dimeren Guaianolide wurden alle nach bestem Wissen und größter Sorgfalt erstellt. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass dabei Fehler unterlaufen sind.

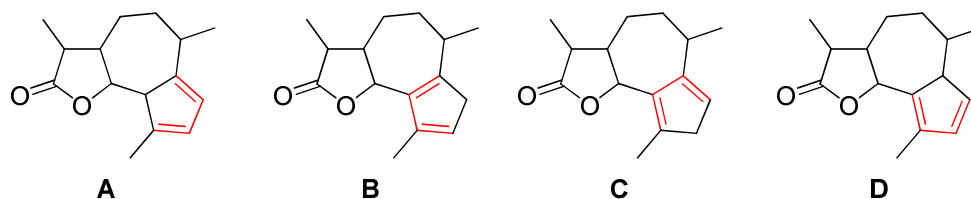


Abbildung 1. Schematisch dargestellte Guaianolid-Dien Bausteine, die in dimeren Guaianoliden zu finden sind.

In der Literatur bekannte isolierte bzw. synthetisierte und charakterisierte Guaianolid-Diene sind in Abbildung 2 gezeigt. *Rücker et al.* isolierten 1992 das dem Dien Typ **A** entsprechende Isoachifolidien (**1**) aus *Achillea millefolium* und zeigten, dass bei Umsetzung der Dien-Einheit mit Singulett-Sauerstoff schon bekannte Guianolid-Peroxide entstehen.^[8] Von dem Guaianolid-Dien-Typ **C** sind die vier isolierten Naturstoffe Artabsin (**2**),^[9,10,11] Achillicin (**3**),^[11,12] 8-Tigloxy-Artabsin (**4**)^[11,13] und 8-Angeloxo-Artabsin (**5**)^[11,14] bekannt. Im Zuge der Totalsynthese von Absinthin (**39**)^[15] (siehe dazu Schema 8 in Abschnitt 1.1.4) wurde von *Zhai et al.* das Guaianolid-Dien **6** synthetisiert und charakterisiert, welches dem Dien-Typ **D** zuzuordnen ist. Von einem potentiellen [1,5]-H-Shift in einer der isolierten Guaianolid-Diene wird hingegen nicht berichtet. *Zhai et al.* erwähnen sogar explizit, dass ein [1,5]-H-Shift in **6** nicht beobachtet wurde.^[15]

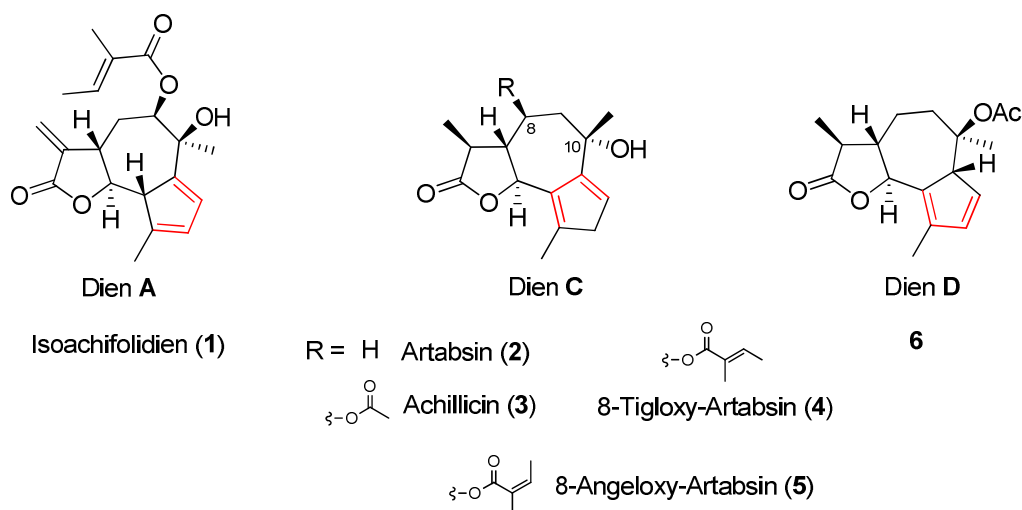
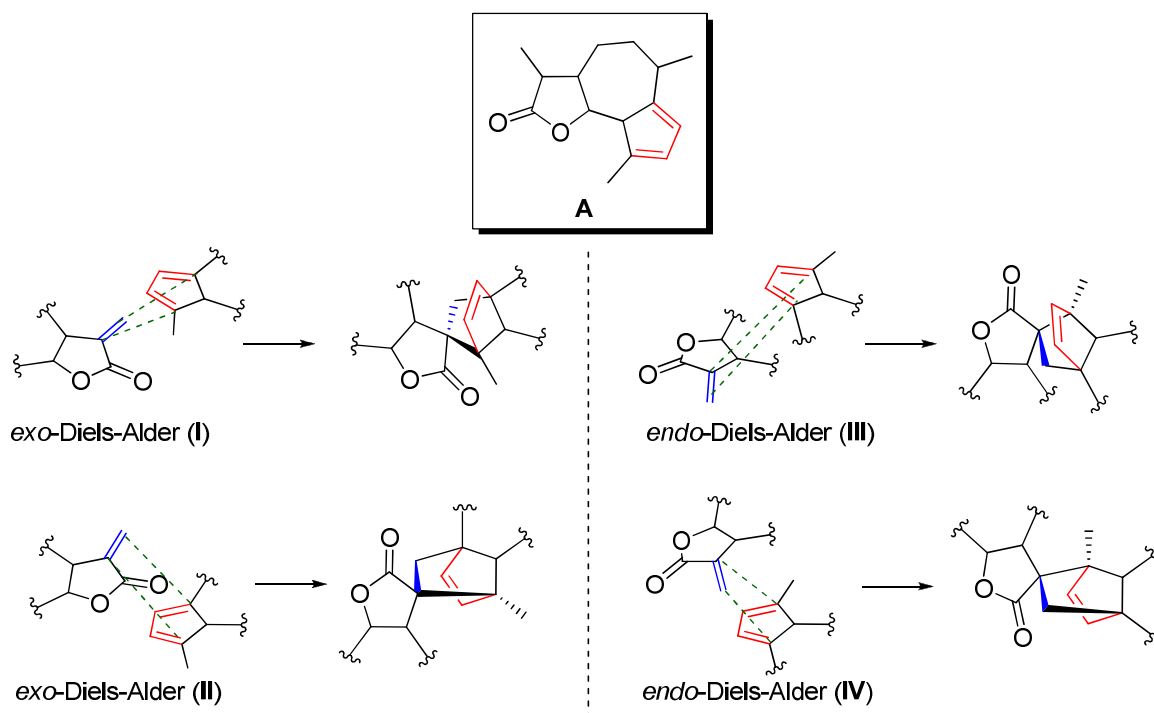


Abbildung 2. Isolierte bzw. synthetisierte Guaianolid-Diene. In der Originalliteratur^[11,13] wird 8-Tigloxy-Artabsin als 8 α -Tigloxy-Artabsin und 8-Angeloxo-Artabsin als 8 α -Angeloxo-Artabsin bezeichnet. Die Namen wurden hier abgeändert, da der Rest R auf der β -Seite liegt und nicht auf der α -Seite wie in der Originalliteratur.

1.1.1 Dimere Guaianolide mit Guaianolid-Dien A als Baustein

Die in Guaianolid-Dien **A** dargestellte Cyclopentadien-Einheit ist Teil mehrerer dimerer Guaianolide. Dabei wird angenommen, dass **A** mit jeweils einem elektronenarmen Dienophil (einem α -Methylen- γ -Butyrolacton) aus einem weiteren Guaianolid zu einem dimeren Guaianolid reagiert.

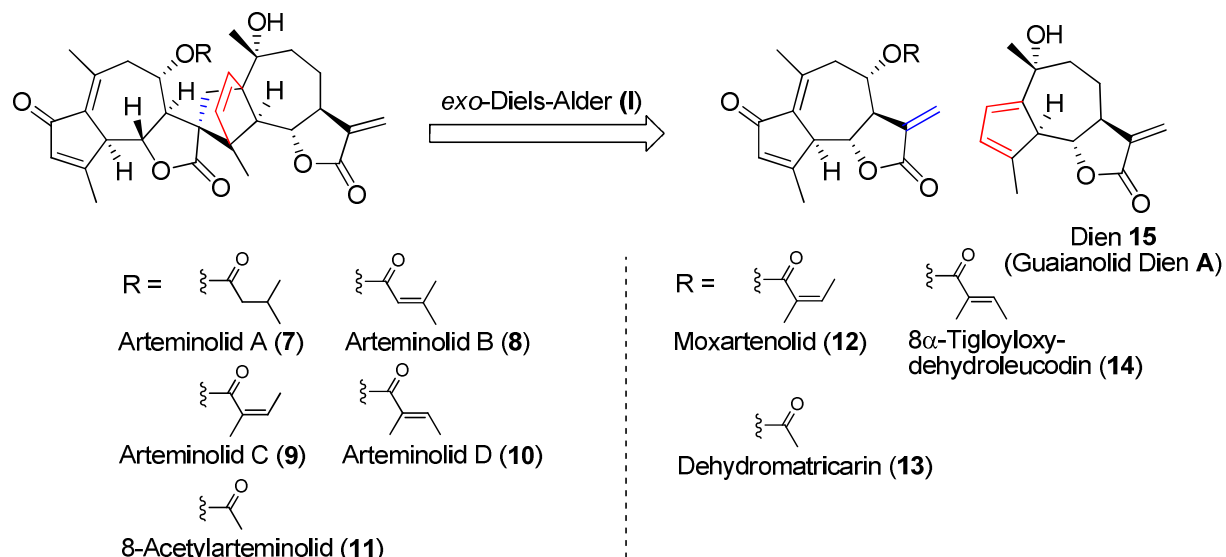


Schema 1. Diels-Alder-Reaktionstypen (I) bis (IV) für den Guaianolid-Dien Baustein **A**.

Für den Guaianolid-Dien Baustein **A** sind vier Diels-Alder Reaktionen bekannt, die in Schema 1 verkürzt dargestellt sind. Die durch *exo*-Diels-Alder-Reaktion (I) bzw. *endo*-Diels-Alder-Reaktion (IV) entstehenden dimeren Guaianolide zwischen dem Guaianolid-Dien **A** und einem Dienophil treten häufig auf. Die durch *exo*-Diels-Alder-Reaktion (II) bzw. *endo*-Diels-Alder-Reaktion (III) entstehenden Regioisomere werden hingegen in dimeren Guaianolid-Strukturen selten beobachtet.

In Schema 2 ist die postulierte Biosynthese der Arteminolide, welche die Farnesyl Protein Transferase (FPTase) hemmen, in retrosynthetischer Betrachtung über eine *exo*-Diels-Alder-Reaktion (I) gezeigt.^[16,17,18,19] Arteminolid A (**7**)^[16,18] und 8-Acetylarteminolid (**11**)^[17,20] wurden aus *Artemisia sylvatica* isoliert, während die Arteminolide B-D (**8-10**)^[18] aus *Artemisia argyi* isoliert wurden. Die Arteminolide B (**8**) und D (**10**) wurden später ebenfalls aus *Artemisia sylvatica* isoliert und hemmen den Transkriptionsfaktor NF- κ B.^[21] Weiterhin konnte von Kwon *et al.* gezeigt werden, dass die Arteminolide A-D (**7-10**) das Wachstum von

menschlichen Tumorzellen hemmen, wobei Arteminolid C (**9**) sogar das Volumen von Dickdarm- sowie Lungenkrebszellen bei Mäusen *in vivo* um 39.5% bzw. 30.3% reduzieren konnte.^[22]



Schema 2. Postulierte biomimetische Retrosynthese der Arteminolide über eine *exo*-Diels-Alder (I)-Reaktion.^[16,17,18,19]

Die Arteminolide **7-11** bestehen alle aus demselben Dien **15** (Guaianolid-Dien-Baustein A) und einem zweiten Guaianolid, welche teilweise schon als eigenständige Naturstoffe isoliert worden sind. Moxartenolid (**12**), ein Bestandteil von Arteminolid C (**9**), wurde wie Arteminolid C (**9**) ebenfalls aus *Artemisia argyi* isoliert^[23] und später auch aus *Artemisia sylvatica*.^[21] Es zeigt sowohl einen Vasorelaxanz- als auch einen Anti-Serotonin-Effekt^[23] und hemmt den Transkriptionsfaktor NF-κB.^[21] Das Guaianolid 8-α-Tigloyloxydehydroleucodin (**14**)^[24] wurde aus *Achillea distans* isoliert, während Dehydromatricarin (**13**)^[25] zusammen mit 8-Acetylarteminolid (**11**) aus *Artemisia sylvatica*^[17] und *Eupatorium capillifloium*^[26] isoliert wurde. Sowohl **11** als auch **13** hemmen die FPTase^[17] und das Wachstum von HeLa-Zellen,^[26] wobei Dehydromatricarin (**13**) die FPTase nur geringfügig hemmt.

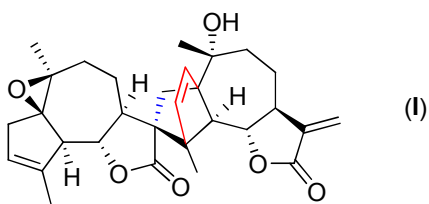
Das Guaianolid-Dien A ist Bestandteil in einer Vielzahl von dimeren Guaianoliden, die in Abbildung 3 gezeigt sind. Neben den Strukturen ist die Art der Diels-Alder-Reaktion (*exo* bzw. *endo*, siehe dazu Schema 1) angegeben, die den entsprechenden dimeren Guaianoliden zugrunde liegt. Wie bereits am Beispiel der Arteminolide **7-11** in Schema 2 dargestellt, bestehen die hier besprochenen dimeren Guaianolide aus dem Guaianolid-Dien Baustein A und einem weiteren Guaianolid, welches oftmals bereits für sich einen eigenständigen

Naturstoff darstellt. Diese sind - sofern isoliert und charakterisiert - in Abbildung 3 unter dem Verbindungsnamen noch zusätzlich angegeben.

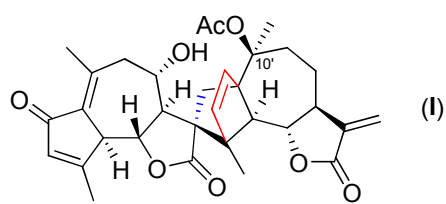
Artemyriantholid D (**16**) wurde aus *Artemisia myriantha* isoliert und besteht aus ArgabinTM (**17**) und dem Guaianolid-Dien **A**, welche über eine *exo*-Diels-Alder-Reaktion (**I**) verknüpft sind.^[27] ArgabinTM (**17**), das 2007 von *Reiser et al.* synthetisiert wurde (für die Struktur siehe Schema 17 in Abschnitt 2.1), ist ein FPTase-Inhibitor und zeigt Wirkung gegenüber verschiedenen menschlichen Krebsarten.^[28] Über eine analoge *exo*-Diels-Alder-Reaktion (**I**) lässt sich ebenfalls der Aufbau von Artanomalid D (**18**),^[20] (isoliert aus *Artemisia anomala*) welches aus 14-Deoxylactucin^[29] und dem Guaianolid-Dien Baustein **A** besteht, erklären. Verbindung **18** ist ein COX-2-Hemmer und hemmt das Wachstum von HCT-8, Bel-7402, BGC-823 und A2780-Zellen.^[20] Artanomaloid (**19**),^[17,18,20,30] Artanomaloid A (**20**)^[18] und Artanomaloid C (**21**)^[18] sind zu den in Schema 2 gezeigten Arteminoliden **11**, **7** und **9** regioisomere dimere Guaianolide, die über eine *exo*-Diels-Alder-Reaktion (**II**) verknüpft sind. *Sung* und *Kwon* konnten durch Berechnungen zeigen, dass Artanomaloid C (**21**) energetisch weniger stabil ist als das regioisomere Arteminolid C (**9**).^[31] Desweiteren hemmen die Artanomaloide **19**, **20** und **21** die FPTase nur mäßig, während die regioisomeren Arteminolide **8**, **9** und **10** die FPTase deutlich stärker hemmen.^[18]

Die Artanomadimere B-E (**22-25**) wurden erst 2012 aus *Artemisia anomala* isoliert und charakterisiert.^[32] Artanomadimer B (**22**), besteht dabei aus dem Guaianolid Rupicolin A-Acetat^[33] und dem Guaianolid-Dien **A**, welche über eine *endo*-Diels-Alder-Reaktion (**III**) verknüpft sind. Das dazu regioisomere dimere Guaianolid Artanomadimer C (**23**), sowie Artanomadimer D (**24**) bzw. E (**25**) und Handelin (**26**) sind hingegen über eine *endo*-Diels-Alder-Reaktion (**IV**) aufgebaut. Die Strukturen von Artanomadimer D (**24**) und Handelin (**26**) wurden jeweils durch Röntgenkristallstrukturen bestätigt.^[32,34b] Handelin (**26**) wurde aus *Handelia trichophylla*^[34a,b] und später auch aus Pflanzen der *Chrysanthemum*-Gattung isoliert.^[34c,d] Handelin (**26**) besteht aus Cumambrin A^[35] und dem Guaianolid-Dien **A** und hemmt das Wachstum von untersuchten menschlichen Krebszellen^[34d] nicht.

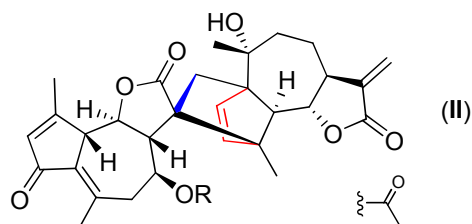
Von *Todorova et al.* wurden 2007 die dimeren Guaianolide Distansolid A (**27**) und B (**28**) aus *Achillea distans* isoliert, die sich lediglich durch die Esterseitenkette an C-8 unterscheiden.^[36] Beiden Verbindungen liegt eine *endo*-Diels-Alder-Reaktion (**IV**) zugrunde, wobei jeweils das gleiche Guaianolid-Dien **A** in den Strukturen zu finden ist. Das Guaianolid-Dienophil bei Distansolid A (**27**) ist 8-Tigloyldesacetylezomontanin^[37] und bei Distansolid B (**28**)



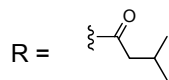
Artemyriantholid D (**16**)
(= Argabin™ (**17**) + Dien **A**)




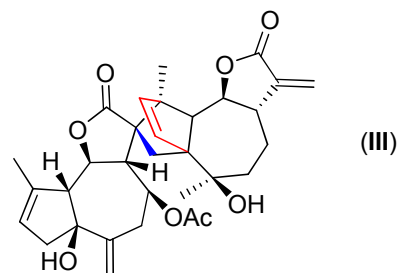
Artanomolid D (**18**)
(= 14-Deoxylactucin + Dien **A**)



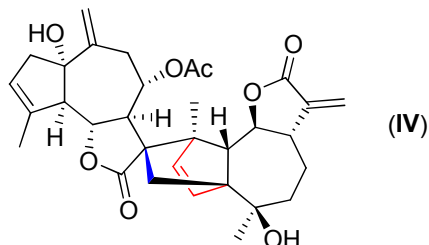
Artanomoloid (**19**)
(= Dehydromatricarin (**13**) + Dien **A**)

R = 
Artanomoloid A (**20**)
(= unbek. Guaianolid + Dien **A**)

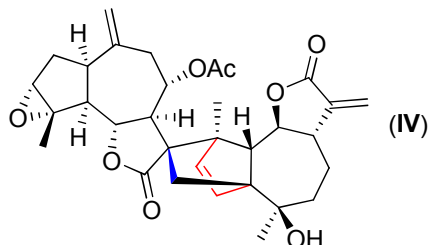

Artanomoloid C (**21**)
(= Moxartenolid (**12**) + Dien **A**)



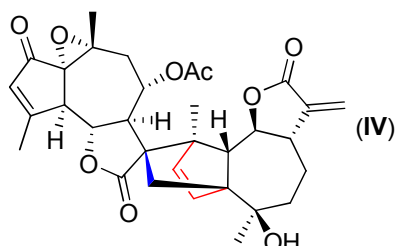
Artanomadimer B (**22**)
(= Rupicolin A-acetat + Dien **A**)



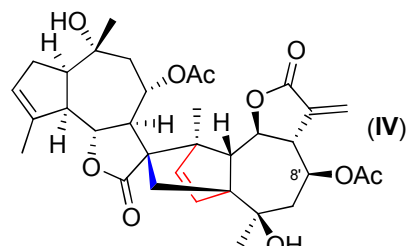
Artanomadimer C (**23**)
(= Rupicolin A-O-acetat + Dien **A**)



Artanomadimer D (**24**)
(= unbekanntes Guaianolid + Dien **A**)



Artanomadimer E (**25**)
(= unbekanntes Guaianolid + Dien **A**)



Handelin (**26**)
(= Cumambrin A + Dien **A**)

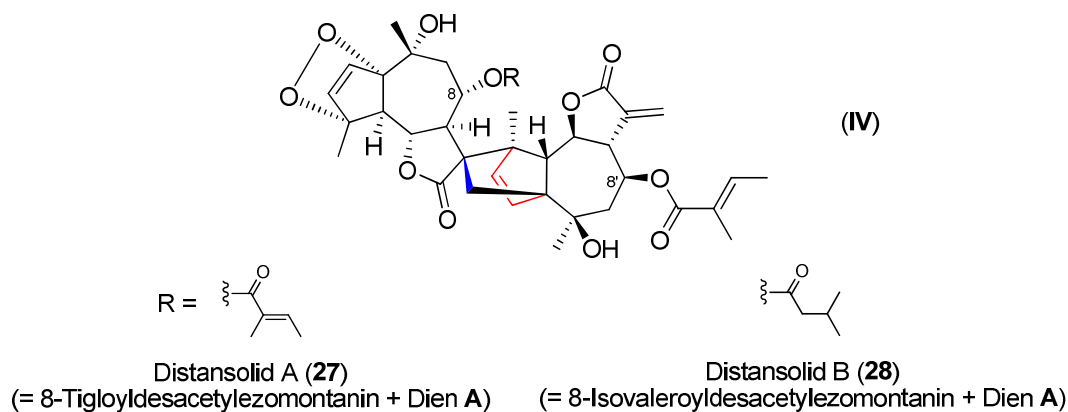


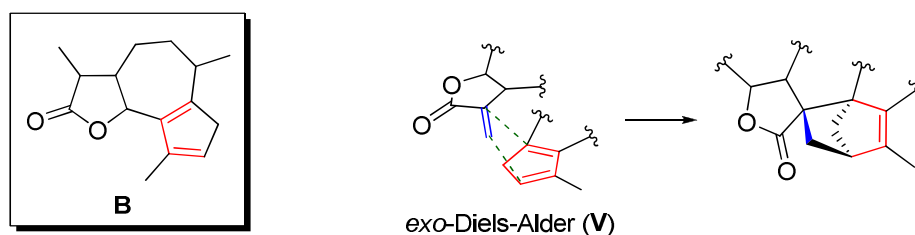
Abbildung 3. Dimere Guaianolide mit Guaianolid-Dien **A** als Baustein. Unter dem Verbindungsnamen ist in Klammern der Name des Dienophil-Guaianolids – sofern als eigenständiger Naturstoff bekannt – angegeben. Die Zahlen (I)-(IV) beziehen sich dabei auf die Art der zugrunde liegenden Diels-Alder-Reaktion (*exo* bzw. *endo*, siehe dazu Schema 1). Farbkodierung: Die blaue Bindung entstammt der *exo*-Methylengruppe des Guaianolid-Dienophils, während die roten Bindungen aus dem Guaianolid-Dien **A** hervorgehen.

8-Isovaleroyldesacetylezomontanin.^[36] Beide Guaianolid-Dienophile wurden zusammen mit Distansolid A (**27**) und B (**28**) aus *Achillea distans* isoliert.^[36]

Bei den in Abbildung 3 gezeigten dimeren Guaianoliden unterscheidet sich das Guaianolid-Dien **A** lediglich bei **18** am Stereozentrum C-10' und bei **26** als auch bei **27** und **28** durch eine zusätzliche Esterseitenkette an C-8' von den Guaianolid-Dienen der restlichen dimeren Guaianolide.

1.1.2 Dimere Guaianolide mit Guaianolid-Dien **B** als Baustein

Für den Guaianolid-Dien-Baustein **B** sind nur dimere Guaianolide bekannt, die über eine *exo*-Diels-Alder-Reaktion (V) verknüpft sind. Dabei reagiert wiederum ein elektronenarmes Dienophil aus einem weiteren Guaianolid mit der Dien-Einheit aus **B** zu einem dimeren Guaianolid (Schema 3).



Schema 3. Bekannte *exo*-Diels-Alder-Reaktion (V) für den Guaianolid-Dien Baustein **B**.

Die Artemyriantholide A (**29**) und B (**30**) wurden zusammen mit dem bereits in Abbildung 3 gezeigten Artemyriantholid D (**16**) von *Wong* und *Brown* aus *Artemisia myriantha* isoliert und bestehen aus ArglabinTM (**17**) und dem Guaianolid-Dien **B**.^[27] Beide sind über die *exo*-Diels-Alder-Reaktion (**V**) verknüpft, wobei der einzige Unterschied zwischen **29** und **30** in der Konfiguration an C-10 im Dien **B** zu finden ist. Die in Abbildung 4 gezeigten Darstellungen von **29** und **30** wurden abgeleitet aus der 3D-NOESY-Korrelations-Darstellung von **29** von *Wong* und *Brown*,^[27] da die entsprechenden 2D-Darstellungen widersprüchlich waren. Zudem wurde von *Wong* und *Brown*, berichtet, dass es sich dabei um eine *exo*-Diels-Alder-Verknüpfung handelt.^[27]

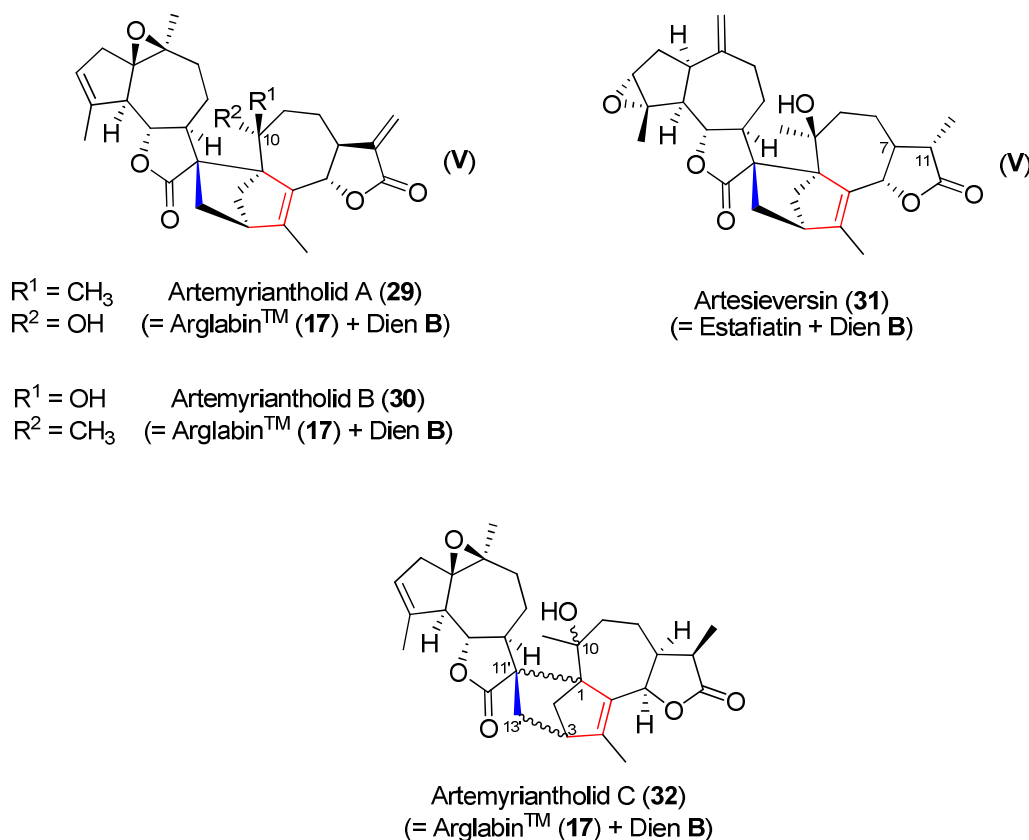


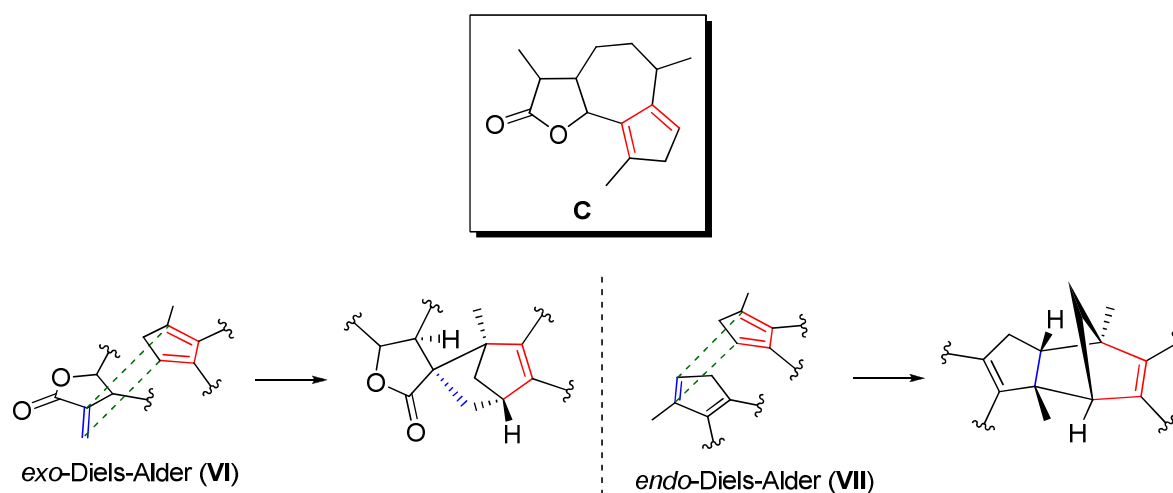
Abbildung 4. Dimere Guaianolide mit Guaianolid-Dien **B** als Baustein. Unter dem Verbindungsnamen ist in Klammern der Name des Dienophil-Guaianolids – sofern als eigenständiger Naturstoff bekannt – angegeben. Die Zahl (**V**) bezieht sich dabei auf die zugrunde liegenden *exo*-Diels-Alder-Reaktion (**V**) (siehe dazu Schema 3). Farbkodierung: Die blaue Bindung entstammt der *exo*-Methylengruppe des Guaianolid-Dienophils, während die roten Bindungen aus dem Guaianolid-Dien **B** hervorgehen.

Artesieversin (**31**)^[38] wurde aus *Artemisia sieverisana* isoliert und besteht aus dem monomeren Guaianolid Estafiatin^[39] und dem Guaianolid-Dien **B**, wobei die Konfiguration an C-7 von *Huneck et al.* nicht angegeben wurde. Das Guaianolid-Dien **B** besitzt zudem auch keine *exo*-Methylengruppe, sondern eine Methylgruppe an C-11. *Huneck et al.* berichten, dass es sich bei dem dimeren Guaianolid Artesieversin (**31**) um eine *endo*-Verknüpfung zwischen Estafiatin und dem Guaianolid-Dien **B** handelt. Allerdings kann aus der von *Huneck et al.* gezeigten Struktur (hier nicht dargestellt; siehe Ref. [38]) nicht eindeutig auf die stereochemische Konfiguration geschlossen werden. Eine sehr sorgfältige Überprüfung der von *Huneck et al.* angegebenen NOE's mit einem Molekülmodell (unabhängig von einer *cis*- oder *trans*-Konfiguration des Lactonringes an C-7) zeigte allerdings, dass Artesieversin kein *endo*-Produkt ist, sondern ein *exo*-Produkt, welches nach der in Schema 3 gezeigten *exo*-Diels-Alder-Reaktion (**V**) ablaufen muss. Dies wird zudem gestützt durch folgende Aussage von Wong und Brown, welche Artemyriantholid A (**29**) isolierten: „[...] artesieversin [...] [is] known which [...] [is] linked in the same way as for artemyriantholide A and may therefore be formed via the same *exo* transition state[...]“^[27] Aufgrund der NOE-Überprüfung und der Aussage von Wong und Brown wurde Artesieversin (**31**) die in Abbildung 4 gezeigte Strukturformel und die *exo*-Diels-Alder-Reaktion (**V**) analog zu Artemyriantholid A (**29**) zugeordnet.

Artemyriantholid C (**32**) besteht wie auch Artemyriantholid A (**29**) und B (**30**) aus ArgabinTM (**17**) und dem Dien **B**. Allerdings ist der Lactonring im Dien **B** nicht *trans*, sondern *cis*-annelliert und die Konfiguration an C-10 konnte von Wong und Brown nicht aufgeklärt werden.^[27] Weiterhin konnten Wong und Brown die Konfiguration an C-1, C-3, C-11' und C-13' nicht aufklären, so dass auch in Abbildung 4 die Art der Diels-Alder-Reaktion nicht angegeben werden kann.

1.1.3 Dimere Guaianolide mit Guaianolid-Dien C als Baustein

Für das Guaianolid-Dien **C** ist bekannt, dass es eine *exo*-Diels-Alder-Reaktion (**VI**) mit einem Guaianolid, welches ein α -Methylen- γ -Butyrolacton besitzt, eingehen kann. Weiterhin ist es in der Lage, mit einem weiteren Dien, welches als Dienophil agiert, eine *endo*-Diels-Alder-Reaktion (**VII**) einzugehen (Schema 4).



Schema 4. Bekannte *exo*- und *endo*-Diels-Alder-Reaktion für den Guaianolid-Dien-Baustein **C**.

Artanomadimer **F** (**33**) (Abbildung 5) wurde zusammen mit den bereits in Abschnitt 1.1.1 diskutierten Artanomadimeren **B-E** (**22-25**) aus *Artemisia anomala* isoliert und charakterisiert.^[32] Dieses dimere Guaianolid besteht aus dem monomeren Guaianolid Dehydromatricarin (**13**)^[17,25,26] als Dienophil und dem Guaianolid-Dien **C**, welche über eine *exo*-Diels-Alder-Reaktion (**VI**) miteinander verbunden sind. Die Artanomadimere **B-E** (**22-25**) sind hingegen über eine *endo*-Diels-Alder-Reaktion (**III**) bzw. (**IV**) verbunden (siehe Abschnitt 1.1.1).

Artanomadimer **F** (**33**) zeigt zudem Zytotoxizität gegenüber BGC-823 Zellen, wohingegen die Artanomadimere **B-E** (**22-25**) keine nennenswerte Zytotoxizität aufweisen.^[32]

Die beiden dimeren Guaianolide Artenolid (**34**)^[40] (aus *Artemisia absinthium*) und Achicollinolid (**35**)^[41] (aus *Achillea collina*) besitzen in ihrem Grundkörper das gleiche Guaianolid-Dien **C**, die sich lediglich darin unterscheiden, dass in **35** die Konfiguration an C-10' nicht bekannt ist. Das Guaianolid-Dien **C** in Artenolid (**34**) ist sogar als der isolierte Naturstoff Achillicin^[11,12,41] bekannt. Trotz nicht bekannter C-10'-Konfiguration wird von Trendafilova *et al.* für Achicollinolid (**35**) ebenfalls Achillicin als Guaianolid-Dien **C** postuliert.^[41] Das Guaianolid-Dienophil von Artenolid (**34**), in dem die Konfiguration der Stereozentren an C-3, C-4, C-5, C-7 und C-10 nicht aufgeklärt ist, ist nicht als eigenständiger Naturstoff bekannt, wobei der bekannte Naturstoff Dehydroleucodin^[42] als Guaianolid-Dienophil von Achicollinolid (**35**) fungiert. **34** und **35** unterscheiden sich in ihrem Aufbau zudem dadurch, dass in **34** C-11/C-2' und C-13/C-4' miteinander verbunden sind und in **35** die Verknüpfung der beiden monomeren Guaianolide über C-11/C-4' und C-13/C-2' erfolgt. Aus den Strukturen von **34** und **35** ist zwar ersichtlich, dass beide biomimetisch über eine Diels-Alder-Reaktion entstanden sein könnten, da aber die Stereochemie an den

Verbindungscentren (C-11, C-13, C-2' und C-4') nicht bekannt ist, kann die Art (*exo* bzw. *endo*) der zugrunde liegenden Diels-Alder-Reaktionen nicht abgeleitet werden.

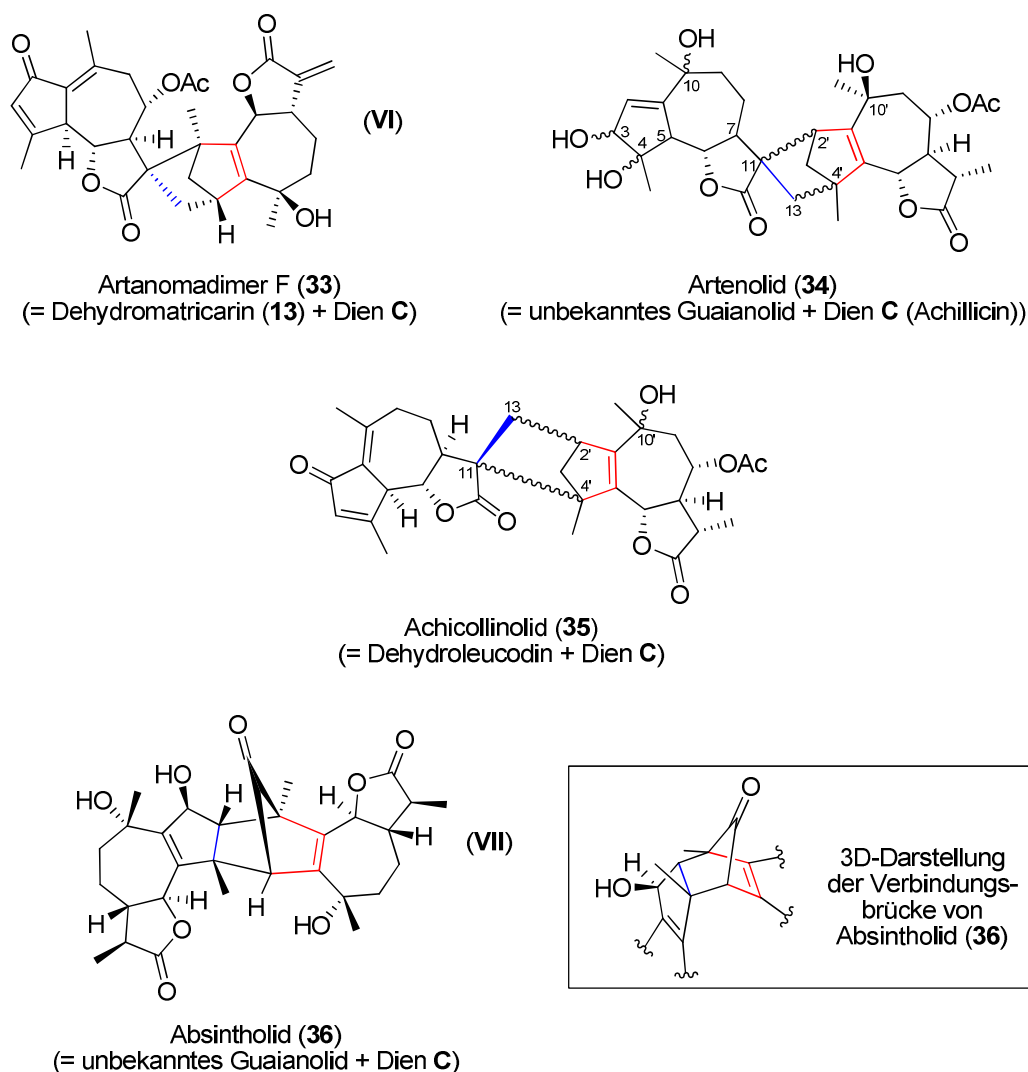
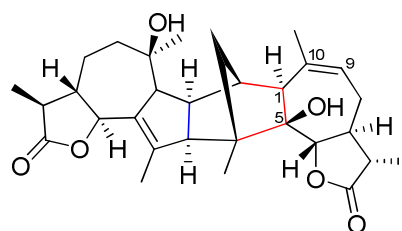


Abbildung 5. Dimere Guaianolide mit dem Guaianolid-Dien **C** als Baustein. Unter dem Verbindungsnamen ist in Klammern der Name des Dienophil-Guaianolids – sofern als eigenständiger Naturstoff bekannt – angegeben. In Artenolid (**34**) ist das Guaianolid-Dien **C** als der Naturstoff Achillicin bekannt. Die Zahl (VI) bzw. (VII) bezieht sich dabei auf die zugrunde liegende *exo*- bzw. *endo*-Diels-Alder-Reaktion (siehe dazu Schema 4). Farbkodierung: Die blaue Bindung stammt aus dem Guaianolid-Dienophil, während die roten Bindungen aus dem Guaianolid-Dien **C** stammt. Zur Verdeutlichung der Struktur von Absintholid (**36**) ist zusätzlich eine 3D-Darstellung der Verbindungsbrücke angegeben (analog zu Schema 4).

In dem aus *Artemisia absinthium* isolierten dimeren Guaianolid Absintholid (**36**)^[43] ist das Guaianolid-Dien **C** ein Cyclopentadienon, welches mit einer Doppelbindung aus einem Cyclopentadienol (dem Dienophil) in einer *endo*-Diels-Alder-Reaktion (VII) reagiert haben könnte. Alternativ wäre auch gemäß Lian und Yu^[4] eine Dimerisierung zweier Guaianolide mit je einer Cyclopentadienon-Einheit und nachfolgender Reduktion eines Ketons zum

Alkohol möglich. Zur Verdeutlichung bei der in Abbildung 5 gezeigten Struktur von Absintholid (**36**) ist die Verbindungsbrücke nochmals explizit in 3D-Darstellung gezeigt, in der die *endo*-Verbrückung auch deutlich zu sehen ist (siehe dazu auch Schema 4). Die *endo*-Verbrückung von Absintholid (**36**) wurde von *Beauhaire et al.*^[43] elegant aufgeklärt, indem sie die beiden Doppelbindungen in einer photochemischen [2+2]-Cycloaddition miteinander reagieren ließen, wodurch eine Käfigverbindung^[44,45] entstand.

Artselenoid (**37**) wurde aus *Artemisia selengensis* isoliert und stellt ebenfalls ein dimeres Guaianolid dar (Abbildung 6).^[46] In Anbetracht der Struktur könnte es, wie im Übersichtsartikel von *Shan et al.*^[1] postuliert, biosynthetisch aus einer Diels-Alder-Reaktion entstanden sein. Hierbei würde die in Abbildung 6 gezeigte blaue Bindung aus dem Dienophil kommen und die roten Bindungen aus einem Guaianolid-Dien des Typs **C**. Allerdings wäre dann nach einer solchen Diels-Alder-Reaktion die Doppelbindung zwischen C-1 und C-5 zu finden. Daher müsste, sollte eine Diels-Alder-Reaktion tatsächlich dem Aufbau zugrunde liegen, nach erfolgter Diels-Alder-Reaktion die Doppelbindung an die Stelle zwischen C-9 und C-10 isomerisieren und zusätzlich an C-5 eine OH-Funktionalität eingeführt werden.

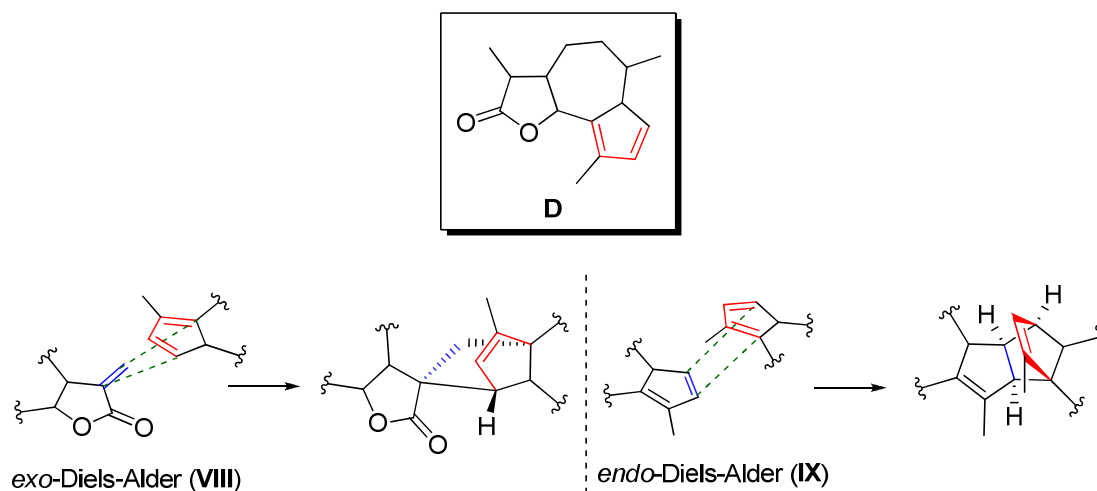


Artselenoid (**37**)

Abbildung 6. Struktur von Artselenoid (**37**).

1.1.4 Dimere Guaianolide mit Guaianolid-Dien **D** als Baustein

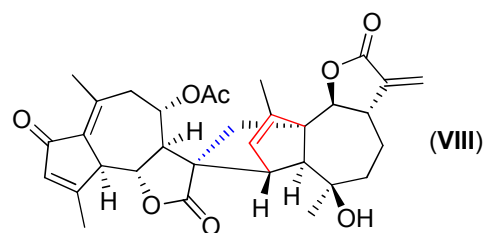
Für den Guaianolid-Dien Baustein **D** sind zwei Diels-Alder-Reaktionen, die dimeren Guaianoliden zugrunde liegen, bekannt. Dies ist zum einen eine *exo*-Diels-Alder-Reaktion (**VIII**), bei der ein elektronenarmes Dienophil (aus einem Michael-System) mit dem Guaianolid-Dien **D** reagiert und zum anderen eine *endo*-Diels-Alder-Reaktion (**IX**), bei der ein Guaianolid-Dien **D** mit einem weiteren Guaianolid-Dien **D** reagiert, wobei eines als Dien und das andere als Dienophil agiert (Schema 5). Für die *endo*-Diels-Alder-Reaktion (**IX**) gibt es eine Reihe von im nachfolgenden diskutierten dimeren Guaianoliden, die sich alle von Absinthin (**39**) ableiten lassen.



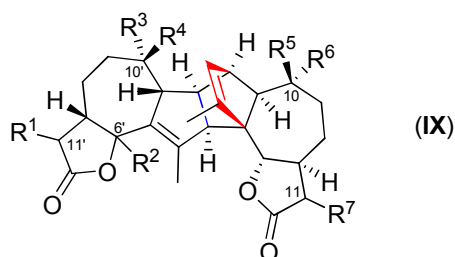
Schema 5. Bekannte *exo*- und *endo*-Diels-Alder-Reaktion für den Guaianolid-Baustein **D**.

Die Biosynthese von Artanomadimer A (**38**)^[32] lässt sich durch eine *exo*-Diels-Alder-Reaktion (**VIII**) erklären, bei der Dehydromatricarin (**13**) als Dienophil agiert und mit einem Guaianolid-Dien des Typs **D** reagiert (Abbildung 7). Das erst 2012 isolierte Artanomadimer A (**38**) ist das einzige bekannte dimere Guaianolid, dem eine *exo*-Diels-Alder-Reaktion (**VIII**) zugrunde liegt. Es wurde zusammen mit den Artanomadimeren B (**22**), C (**23**), D (**24**), E (**25**) und F (**33**) (siehe Abschnitte 1.1.1 und 1.1.3) aus *Artemisia anomala* isoliert und zeigt Zytotoxizität gegenüber BGC-823 Zellen.^[32] Wie bereits in Abschnitt 1.1.3 beschrieben, zeigt Artanomadimer F (**33**), dessen Aufbau auf einer *exo*-Diels-Alder-Reaktion (**VI**) (siehe dazu Schema 4) basiert, ebenfalls Zytotoxizität gegenüber BGC-823-Zellen. Auffallend ist allerdings, dass die Artanomadimere B (**22**), C (**23**), D (**24**) und E (**25**) (Abschnitt 1.1.1), deren Biosynthese vermutlich durch eine *endo*-Diels-Alder-Reaktion (**III**) bzw. (**IV**) (siehe dazu Schema 1) erfolgt, keine Zytotoxizität gegenüber BGC-823-Zellen aufweisen.^[32]

Das dimere Guaianolid Absinthin (**39**) wurde zuerst aus *Artemisia absinthium* isoliert und besteht aus zwei Guaianolid-Dien Bausteinen **D**, die über eine *endo*-Diels-Alder-Reaktion (**IX**) verbunden sind.^[38,47,48,49,50] Zhai *et al.* gelang 2004 eine biomimetische Synthese (siehe dazu Schema 8) von Absinthin (**39**) über eine *endo*-Diels-Alder-Reaktion (**IX**),^[15] was die bis dahin postulierte Biosynthese über eine Diels-Alder-Reaktion stützt.



Artanomadimer A (**38**)
(= Dehydromatricarin (**13**) + Dien **D**)



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	
β-Me	α-H	OH	Me	OH	Me	α-Me	Absinthin (39)
β-Me	β-H	OH	Me	OH	Me	α-Me	Isoabsinthin (40)
β-Me	α-H	OH	Me	OH	Me	β-Me	11- <i>epi</i> -Absinthin (41)
α-Me	α-H	Me	OH	OH	Me	α-Me	10',11'- <i>epi</i> -Absinthin (42)
α-Me	α-H	Me	OH	OH	Me	β-Me	11,10',11'- <i>epi</i> -Absinthin (43)
							Jeweils Dien D + Dien D

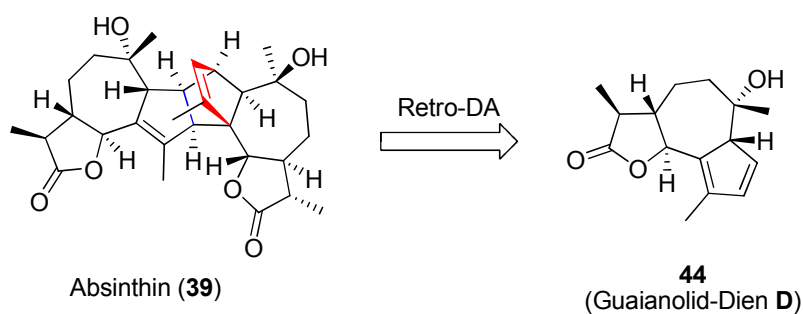
Abbildung 7. Dimere Guaianolide mit Guaianolid-Dien **D** als Baustein. Unter dem Verbindungsnamen von Artanomadimer A (**38**) ist zusätzlich das Dienophil-Guaianolid Dehydromatricarin (**13**) angegeben. Die gezeigten Absinthine bestehen aus jeweils zwei Guaianolid-Dien **D** Bausteinen. Die Zahl (VIII) bzw. (IX) bezieht sich dabei auf die zugrunde liegenden *exo*- bzw. *endo*-Diels-Alder-Reaktionen (siehe dazu Schema 5). Farbkodierung: Die blaue Bindung entstammt dem Guaianolid-Dienophil, während die roten Bindungen aus dem Guaianolid-Dien **D** hervorgehen. Die Nummerierung der C-Atome bezieht sich jeweils auf die zugrunde liegende Originalpublikation.

Das zu Absinthin (**39**) epimere Isoabsinthin (**40**) wurde von *Beauhaire et al.* aus *Artemisia absinthium* isoliert und besitzt am C-6'-Atom kein α-H, sondern ein β-H, so dass der Lacton-Ring nicht *trans*, sondern *cis*-anneliert ist.^[51] Die Autoren geben an, dass zwar eine säurekatalysierte *trans/cis*-Isomerisierung bei Sesquiterpenen bekannt sei, diese aber in diesem Falle nicht mild genug erfolgt, um eine Ether-Bildung zwischen der OH-Gruppe am C-10 und der Doppelbindungsbrücke, wie sie etwa in Anabsinthin (**53**) zu finden ist (siehe dazu Schema 10), zu verhindern. Daher gehen die Autoren davon aus, dass Isoabsinthin (**40**)

tatsächlich in *Artemisa absinthium* vorhanden ist und nicht durch Isomerisierung aus Absinthin (**39**) hervorgeht.^[51]

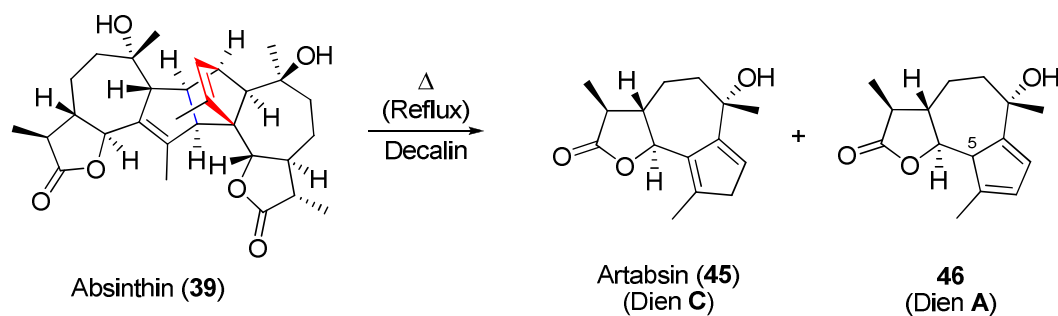
Die zu Absinthin (**39**) isomeren dimeren Guaianolide 11-*epi*-Absinthin (**41**), 10',11'-*epi*-Absinthin (**42**) und 11,10',11'-*epi*-Absinthin (**43**) wurden zusammen mit Absinthin (**39**) und Artesieversin (**31**) (siehe Abbildung 4) aus *Artemisia sieversiana* isoliert und charakterisiert und unterscheiden sich von Absinthin (**39**) lediglich durch die stereochemische Konfiguration an C-11, C-10' und C-11'.^[38]

Betrachtet man den Aufbau von Absinthin (**39**), dann ergibt Absinthin (**39**) in einer Retro-Diels-Alder-Reaktion das Guaianolid-Dien **44**, welches dem Guaianolid-Dien-Baustein **D** entspricht (Schema 6).



Schema 6. Retro-Diels-Alder-Reaktion von Absinthin (**39**).

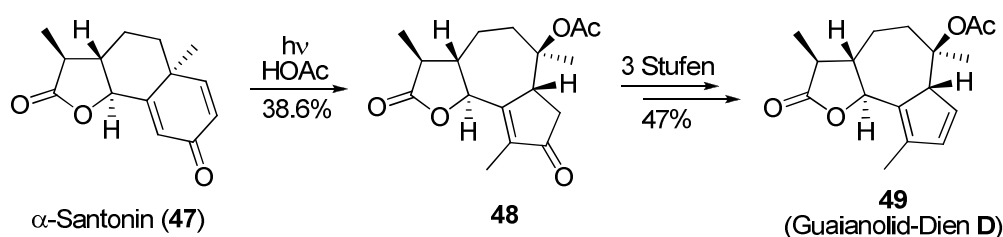
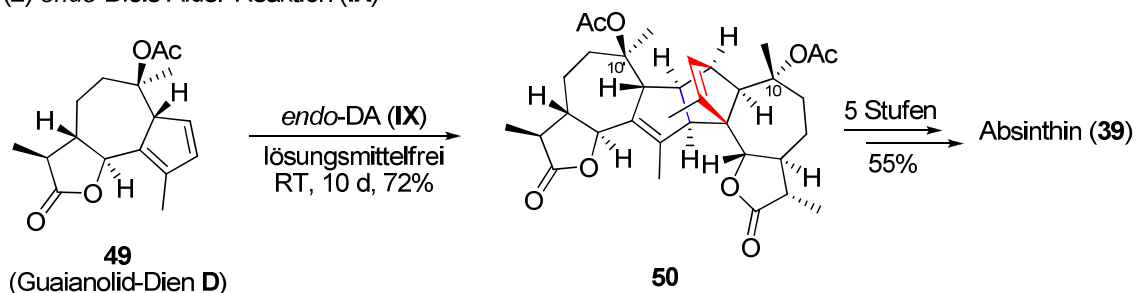
Vokac *et al.* erhielten 1968 beim Refluxieren von Absinthin (**39**) in Decalin die beiden Monomere Artabsin (**45**) und **46** (Schema 7).^[9] Dies ist insofern erstaunlich, da dem Aufbau von Absinthin durch eine *endo*-Diels-Alder-Reaktion (**IX**) das Guaianolid-Dien **D** (**44**) zugrunde liegt (siehe Schema 6), während Artabsin (**45**) dem Guaianolid-Dien **C** und **46** dem Guaianolid-Dien **A** entspricht. Daraufhin postulierten Vokac *et al.* eine hier nicht gezeigte Struktur für Absinthin (**39**), die sich durch eine Diels-Alder-Reaktion aus den Guaianolid-Dien-Bausteinen **A** und **C** erklären ließe. Die in Schema 7 gezeigte Struktur für Absinthin (**39**) entspricht hingegen der später durch NMR^[48] und Röntgenstrukturanalyse^[49] aufgeklärten Struktur.



Schema 7. Refluxieren von Absinthin (**39**) in Decalin ergab Artabsin (**45**) (Guaianolid-Dien **C**) und **46** (Guaianolid-Dien **A**) nach *Vokac et al.*^[9] Die Zuordnung der Stereochemie in **45** und **46** erfolgte gemäß den bekannten Stereozentren von Absinthin (**39**), da *Vokac et al.* für **45** und **46** die Stereozentren nicht definierten, sondern nur die Lage der Doppelbindungen. Daher wurde auch für **46** am C-5 das Stereozentrum nicht definiert, da C-5 in Absinthin (**39**) sp^2 hybridisiert bzw. ein quartäres C-Atom ist. Anzumerken sei hierbei, dass zum Zeitpunkt dieses Experiments von *Vokac et al.* die hier gezeigte richtige Struktur von Absinthin (**39**) noch nicht bekannt war.

In ihren Vorüberlegungen zur Totalsynthese von Absinthin (**39**) über eine Selbstdimerisierung zweier Guaianolid-Diene **D** (**44**) geben daher *Zhai et al.* an, dass das Guaianolid-Dien **D** (**44**) vermutlich ein Intermediat während der thermischen Spaltung von Absinthin (**39**) darstellt, das dann in das Guaianolid-Dien **C** Artabsin (**45**) übergeht.^[15] Die dazu analoge Überlegung, dass das Guaianolid-Dien **D** (**44**) auf biologischem Wege aus dem Guaianolid-Dien **C** Artabsin (**45**) entsteht und danach zu Absinthin (**39**) dimerisiert, wurde von *Kasymov et al.* aufgestellt.^[52]

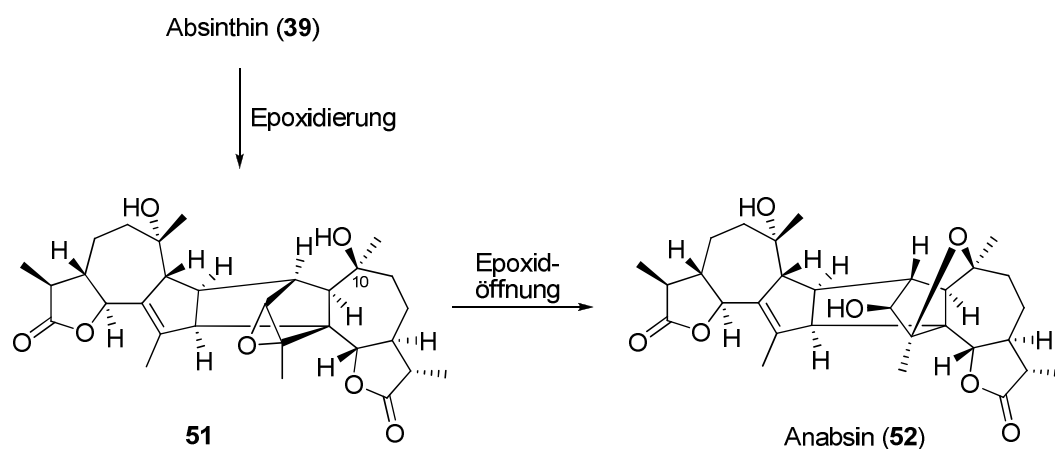
Als Ausgangspunkt ihrer Totalsynthese diente α -Santonin (**47**), welches photochemisch in das Guaianolid **48** überführt wurde.^[53] Nach drei weiteren Stufen wurde daraus **49** in 47% Ausbeute erhalten, welches dem Guaianolid-Dien **D** entspricht. Das Guaianolid-Dien **D** (**49**) konnte daraufhin lösungsmittelfrei unter Stickstoff-Atmosphäre die biomimetische *endo*-Diels-Alder-Reaktion (**IX**) eingehen, wodurch nach zehn Tagen Reaktionszeit das Dimer **50** in 72% Ausbeute zusammen mit nicht reagiertem **49** erhalten wurde. Die Struktur des Dimers **50** konnte durch Kristallstrukturanalyse bestätigt werden. Um die Totalsynthese abzuschließen, musste das Stereozentrum an C-10 und C-10' invertiert und die Acetatgruppe abgespalten werden. Dies gelang in fünf Stufen und 55% Ausbeute, wodurch Absinthin (**39**) erhalten wurde (Schema 8).^[15] Aufgrund dieser Totalsynthese scheint auch eine Biosynthese von Absinthin (**39**) aus einer Selbstdimerisierung des Guaianolid-Diens **D** (**44**) plausibel.

(1) Darstellung des Guaianolid-Diens **D**(2) *endo*-Diels-Alder-Reaktion (**IX**)

Schema 8. Totalsynthese von Absinthin (**39**) über eine *endo*-Diels-Alder-Reaktion (**IX**) nach Zhai *et al.*^[15]

In der Literatur findet sich zudem eine Reihe von dimeren Guaianoliden, die sich strukturell von Absinthin (**39**) ableiten lassen und im Nachfolgenden diskutiert werden.

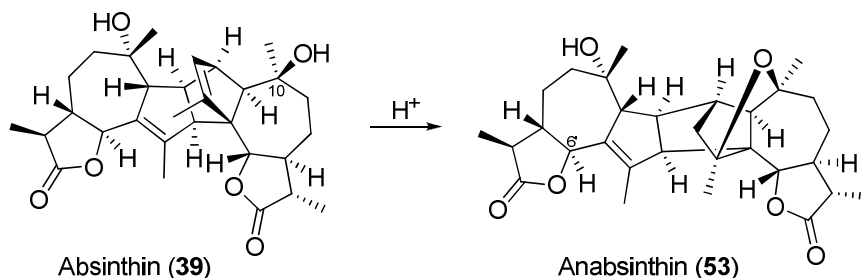
Das dimere Guaianolid Anabsin (**52**) wurde 1979 aus *Artemisia absinthium* isoliert, dessen Struktur in Schema 9 gezeigt ist. Kasymov *et al.* postulieren für die Biosynthese von Anabsin (**52**) eine primäre Epoxidierung von Absinthin (**39**) zum Epoxid **51**, aus welchem anschließend Anabsin (**52**) entsteht.^[52] Die Struktur von Anabsin (**52**) wurde ebenfalls durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt.^[54]



Schema 9. Postulierter Biosyntheseweg von Anabsin (**52**) durch Kasymov *et al.*^[52]

Bemerkenswert hierbei ist, dass *Kasymov et al.* diese Biosynthese aus Absinthin (**39**) vorschlugen, obwohl im Jahre 1979 eine andere Struktur für Absinthin (**39**) aufgrund der von *Vokac et al.* erhaltenen Ergebnisse beim Erhitzen von Absinthin (**39**) (siehe Schema 7) angenommen wurde.^[9] Dennoch postulierten *Kasymov et al.* durch logische Überlegungen die richtige Struktur für Absinthin (**39**), welche kurz darauf sowohl durch NMR^[48] als auch durch Kristallstrukturanalyse^[49] bestätigt wurde. Von *Hattori et al.* wurde im Rahmen der Isolierung der Caruifoline (siehe später in Abbildung 8) festgestellt, dass Anabsin (**52**) HIV-1 Protease hemmt.^[55]

Zusammen mit Absinthin (**39**) wurde Anabsinthin (**53**) aus *Artemisia absinthium*^[47] und aus *Artemisia caruifolia*^[55] isoliert. Im sauren Medium lässt sich Absinthin (**39**) durch Bildung einer Ether-Brücke in Anabsinthin (**53**) umwandeln (Schema 10).^[47,51] Dies wurde v.a. von *Beauhaire et al.* an Absinthin (**39**) und Isoabsinthin (**40**) eingehend untersucht. Weiterhin zeigten *Beauhaire et al.*, dass neben der Ausbildung der Etherbrücke auch eine Epimerisierung des C-6'-Atoms aufgrund seiner allylischen Position neben einem Lactonring auftreten kann.^[51]



Schema 10. Säurekatalysierte Isomerisierung von Absinthin (**39**) zu Anabsinthin (**53**).

Stuppner et al. konnten 2010 zeigen, dass Absinthin (**39**) in wässriger und methanolischer Lösung bei verschiedenen Temperaturen (bis zu 40 °C) beständig war, während Absinthin (**39**) als Feststoff nur bei tiefen Temperaturen (-35 °C) Stabilität zeigte. Wurde Absinthin (**39**) als Feststoff bei Raumtemperatur aufbewahrt, so zeigten sich als Zersetzungsprodukte Anabsin (**52**), Anabsinthin (**53**) und das bis dahin unbekannte 3'-Hydroxyanabsinthin (**54**).^[56] *Stuppner et al.* geben für Absinthin (**39**), Anabsin (**52**), Anabsinthin (**53**) und 3'-Hydroxyanabsinthin (**54**) an den Stereozentren C-1', C-2', C-3' und C-1 keine Konfiguration an. Da diese Stereozentren sowohl für Absinthin (**39**), Anabsin (**52**) und Anabsinthin (**53**) bereits bekannt waren, wurde in Abbildung 8 für 3'-Hydroxyanabsinthin (**54**) die dafür analoge stereochemische Konfiguration zugeordnet.

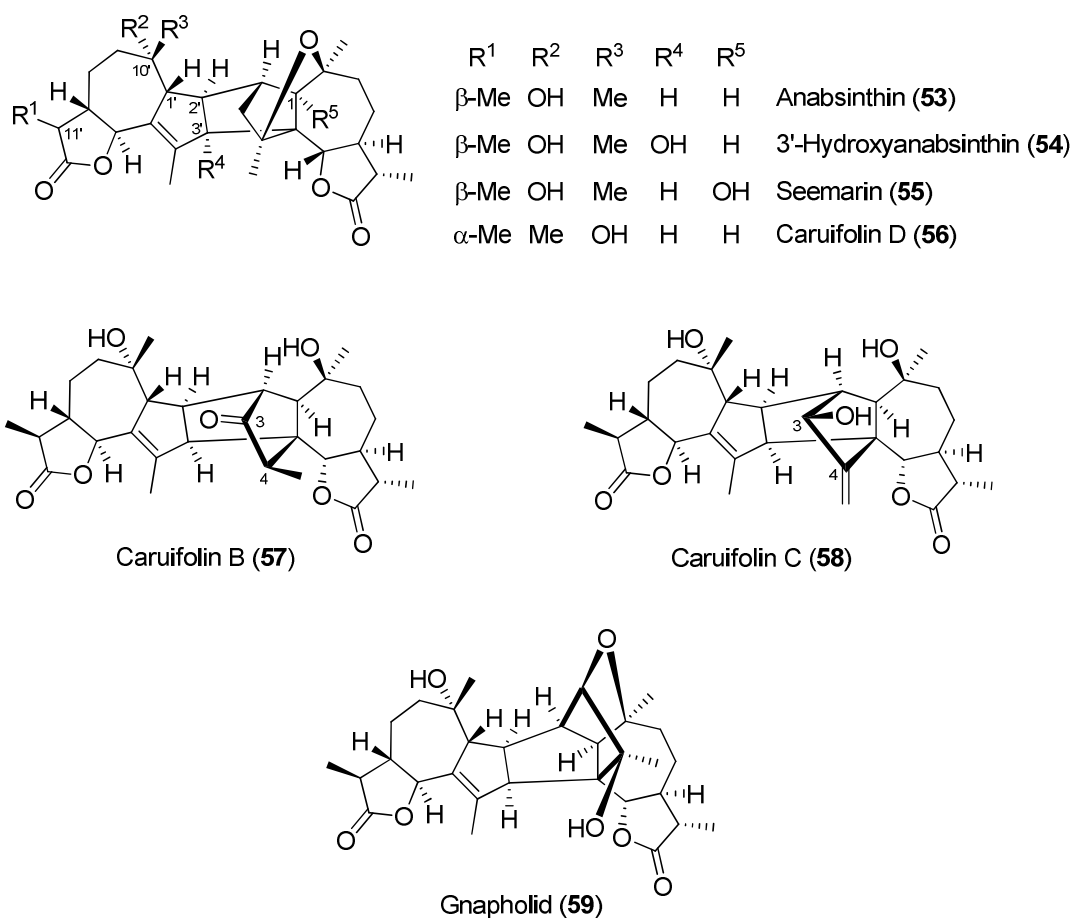


Abbildung 8. Zu Anabsinthin (53) analoge Verbindungen und die Caruifoline B (57) und C (58) als auch Gnapholid (59). Für 3'-Hydroxyanabsinthin (54) wurde die stereochemische Konfiguration an C-2' und C-1 analog zu Anabsinthin (53) zugeordnet, die diese Konfiguration in der Originalpublikation^[56] nicht angegeben war.

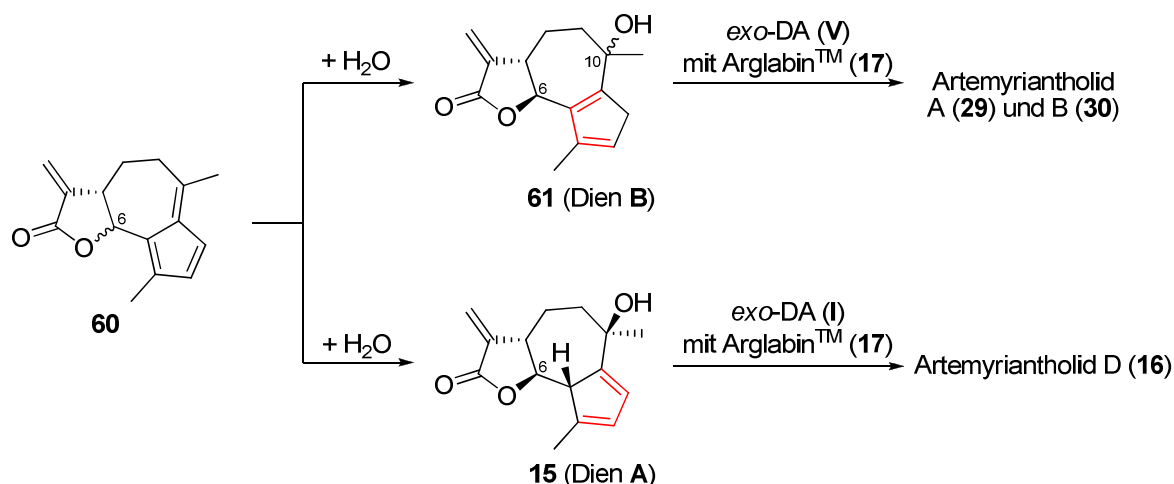
Seemarin (55) wurde zusammen mit Anabsinthin (53) aus *Daphne oleoides* isoliert und unterscheidet sich strukturell von Anabsinthin (53) nur dadurch, dass sich an C-1 eine OH-Gruppe befindet.^[57]

Die Caruifoline B (57), C (58) und D (56) wurden neben Absinthin (39), Anabsinthin (53) und Anabsin (52) von *Hattori et al.* aus *Artemisia caruifolia* isoliert.^[55] Caruifolin D (56) unterscheidet sich von Anabsinthin (53) dadurch, dass es an C-11' statt einer β-Methylgruppe eine α-Methylgruppe besitzt und das Stereozentrum an C-10' invertierte Konfiguration aufweist. Die Caruifoline B (57) und C (58) besitzen keine Etherbrücke und lassen sich somit strukturell von Absinthin (39) ableiten. Bei 57 befindet sich an C-3 eine Carbonylgruppe, während 58 an C-3 eine Hydroxygruppe und an C-4 eine *exo*-Methylengruppe trägt. Zudem wurde von *Hattori et al.* gezeigt, dass Absinthin (39), Anabsinthin (53), Anabsin (52) als auch die Caruifoline B-D (56-58) HIV-1 Protease hemmen.

Von *Ali et al.* wurde 2002 das dimere Guaianolid Gnapholid (**59**) aus *Pulicaria gnaphalodes* zusammen mit Anabsinthin (**53**) isoliert.^[58]

1.1.5 Postulierte Guaianolid-Dien Vorläufer

Von *Wong und Brown*^[27] wurde bei der Isolierung der vier dimeren Artemyriantholide A (**29**), B (**30**), C (**32**) und D (**16**) aus *Artemisia myriantha* ebenfalls das monomere Fulvenguaianolid (**60**) isoliert. Hierbei konnte die Stereochemie an C-6 nicht eindeutig geklärt werden, wobei angenommen wird, dass eine *trans*-Konfiguration des Lacton-Ringes vorliegt. Die Autoren stellten fest, dass **60** in CDCl_3 polymerisiert und führten dies auf Diels-Alder-Reaktionen von Fulvenguaianolid (**60**)-Molekülen zurück. Weiterhin wird postuliert, dass die Guaianolid-Diene **61** (entspricht Dien **B**) und **15** (entspricht Dien **A**) aus dem Fulvenguaianolid **60** durch einfache Wasser-Addition entstehen könnten und dann mit ArglabinTM (**17**) zu den isolierten Artemyriantholiden A (**29**), B (**30**) und D (**16**) über eine Diels-Alder-Reaktion reagieren (Schema 2). **61** (Dien **B**) ergibt dabei mit ArglabinTM (**17**) in einer *exo*-Diels-Alder-Reaktion (**V**) Artemyriantholid A (**29**) (für β -OH) bzw. Artemyriantholid B (**30**) (für α -OH) (siehe dazu Abschnitt 1.1.2), während **15** (Dien **A**) mit ArglabinTM (**17**) in einer *exo*-Diels-Alder-Reaktion (**I**) zu Artemyriantholid D (**16**) reagiert (siehe dazu Abschnitt 1.1.1).



Schema 11. Von *Wang und Brown* postulierte Biosynthese der Guaianolid-Diene **61** und **15** aus dem Fulvenguaianolid **60**. Die Konfiguration von Fulvenguaianolid **60** konnte an C-6 von den Autoren nicht bestimmt werden. Es wird aber eine *trans*-Konfiguration angenommen.^[27]

Die Stereochemie der Guaianolid-Diene **61** und **15** wurde von *Wong* und *Brown* entsprechend der isolierten und charakterisierten Artemyriantholide A (**29**), B (**30**) und D (**16**) festgelegt.

Huneck et al. isolierten aus *Artemisia sieversiana* neben den dimeren Absinthinen (siehe dazu Abschnitt 1.1.4) das Germacranolid **62**.^[38] Sie postulierten, dass **62** ein Vorläufer für das Guaianolid-Dien **63** sei, aus welchem das dimere Guaianolid Absinthin (**39**) entstehen könnte. Das Guaianolid-Dien **63** gehört zu der hier eingeführten Klasse der Guaianolid-Diene **D**.

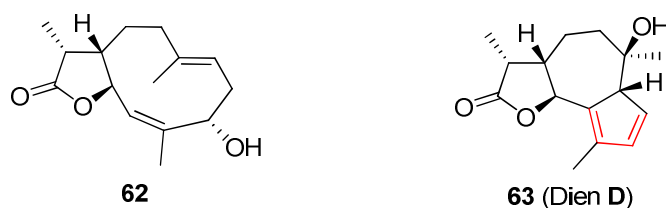


Abbildung 9. Das Germacranolid **62**, welches nach *Huneck et al.* ein Vorläufer für das Guaianolid-Dien **63** (Dien **D**) sein könnte.^[38]

1.1.6 Gochnatiolide und Ainsliadimere

Der Aufbau der Gochnatiolide und der Ainsliadimere lässt sich ebenfalls durch eine Diels-Alder-Reaktion erklären (siehe dazu das spätere Schema 12 für die postulierte Biosynthese der Gochnatiolide). Allerdings stellen sie keine direkten Diels-Alder-Produkte dar, und lassen sich auch nicht der bisherigen Einteilung der Guaianolid-Dien-Bausteine **A-D** zuordnen, weshalb sie hier unter einem zusätzlichen Punkt abgehandelt werden.

1.1.6.1 Gochnatiolide

Gochnatiolide sind dimere Guaianolide, die aus Pflanzen der *Gochnatia* Gattung isoliert wurden. Gochnatiolid A (**64**) und Gochnatiolid B (**72b**) wurden von *Robinson et al.* 1983^[59] zunächst einzeln und drei Jahre später^[60] zusammen mit Gochnatiolid C² (**65**) und einer Reihe anderer Gochnatiolide aus verschiedenen *Gochnatia* Pflanzenarten isoliert (Abbildung 10). *Lei et al.* veröffentlichten erst kürzlich im Juli 2012 ihre Totalsynthese der Gochnatiolide A-C.^[61] Dabei wurde *Robinson et al.* 's ursprüngliche Struktur **72a** von Gochnatiolid B (**72b**) durch *Lei et al.* revidiert und die neu zugewiesene Struktur von Gochnatiolid B (**72b**) auch

² Der Name Gochnatiolid C wurde erstmals von *Lei et al.* 2012 im Rahmen der Totalsynthese der Gochnatiolide A-C verwendet. Siehe hierzu Ref.[61]

durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt. Die neu zugewiesene Struktur unterscheidet sich von der ursprünglichen durch ein anderes C-1, C-2, C-10 Allylkoholsystem. Dennoch schließen die Autoren die ursprüngliche Struktur **72a** von Gochnatiolid B (**72b**) nicht aus, da die zum Vergleich benötigten ^{13}C -NMR-Daten von *Robinson et al.* nicht mehr zugänglich waren.

Die Gochnatiolide besitzen alle das gleiche Grundgerüst und unterscheiden sich nur durch zusätzliche OH-Gruppen bzw. durch die stereochemische Konfiguration an C-10. **73** besitzt im Gegensatz zu den restlichen Gochnatioliden an C-11 und C-11' keine *exo*-Methylengruppe, sondern eine β -Methylgruppe.

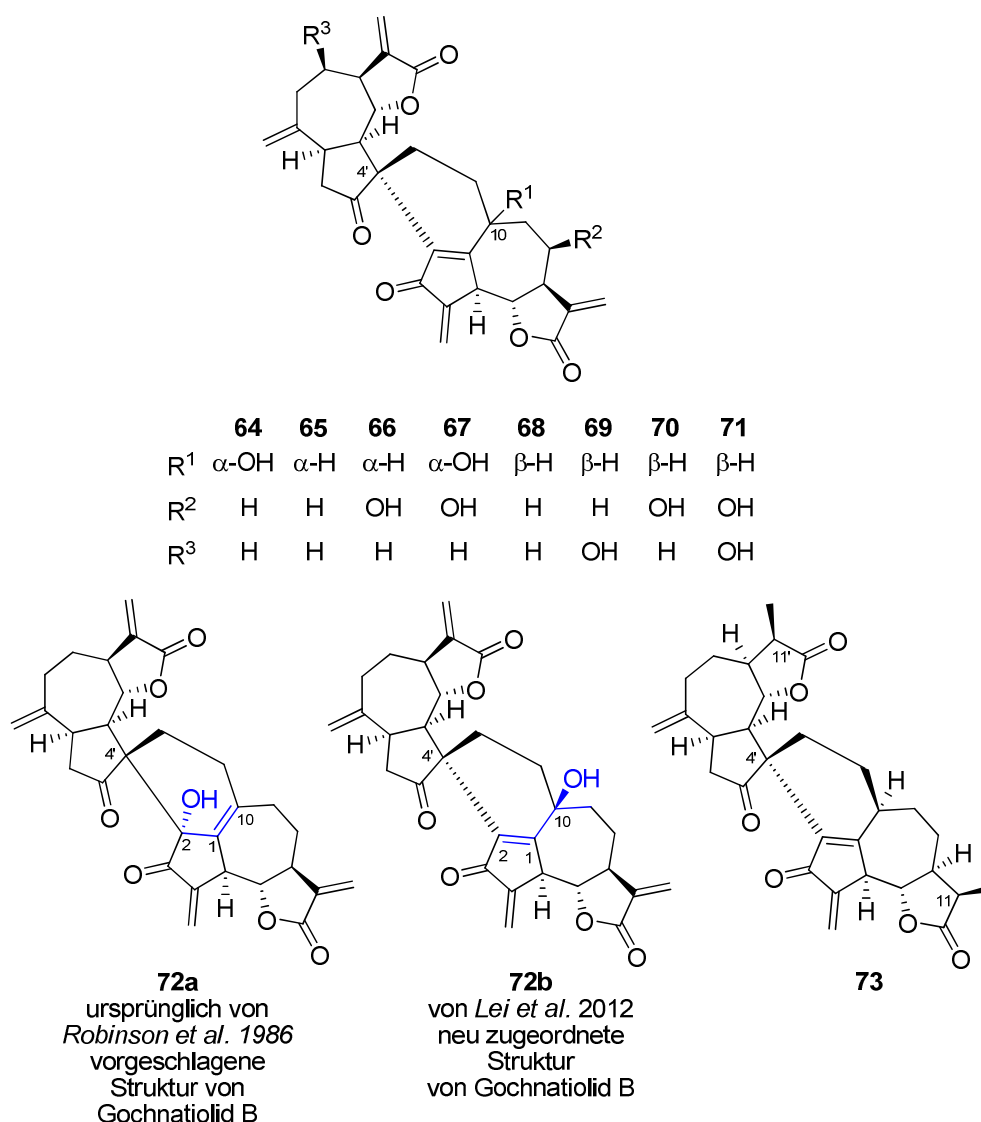
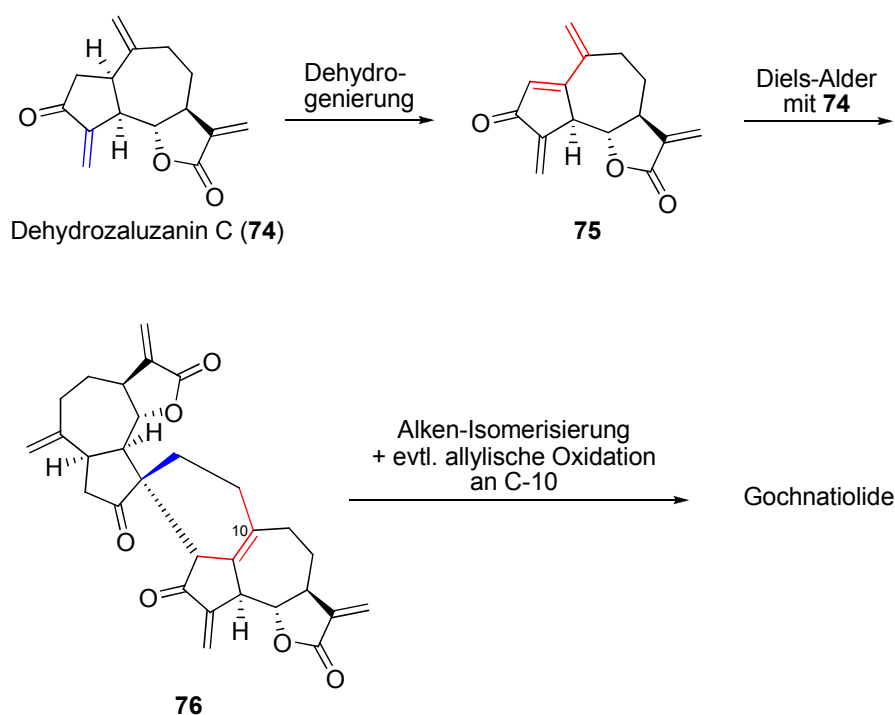


Abbildung 10. Gochnatiolide, die aus der *Gochnatia*-Spezies isoliert wurden.

Die Gochnatiolide stellen Spiro-Verbindungen dar, wobei die Konfiguration an C-4' von *Robinson et al.* 1986 durch NOE-Studien zugewiesen wurde.^[60] Weiterhin wurde die relative Konfiguration der Stereozentren von Gochnatiolid A (**64**) 2009 von *Wu et al.* durch

Röntgenstrukturanalyse bestätigt.^[62] Mit den von *Lei et al.* erzielten Totalsynthesen der Gochnatiolide A-C war es zudem möglich, die absolute Stereochemie zu bestimmen.^[61]

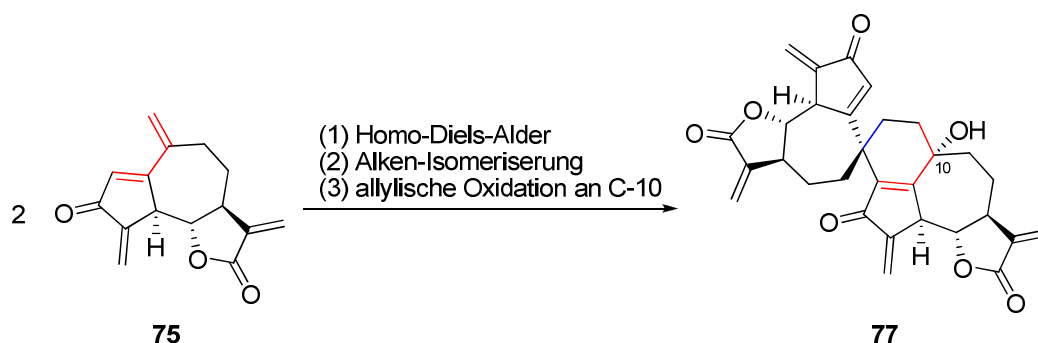
Für die Biosynthese der Gochnatiolide (und auch der später in Abschnitt 1.1.6.2 gezeigten Ainsliadimere) schlagen *Lei et al.* als Ausgangsmolekül Dehydrozaluzanin C (**74**)^[63] vor.^[61] Durch eine Dehydrogenierung von Dehydrozaluzanin C (**74**) (*Lei et al.* verwendeten dazu in ihrer Totalsynthese eine Saegusa-Oxidation) könnte so Verbindung **75** entstehen, welche anschließend mit einem weiteren Molekül von Dehydrozaluzanin C (**74**) in einer Diels-Alder-Reaktion den Gochnatiolid-Grundkörper **76** ergibt. Nach Alken-Isomerisierung und einer evtl. benötigten allylischen Oxidation würden so die Gochnatiolide entstehen (siehe Schema 12). Letztlich entstehen Gochnatiolide auf diese Weise aus je zwei Molekülen Dehydrozaluzanin C (**74**). Ebenso erwähnten *Wu et al.* 2009, dass Gochnatiolid A (**64**) aus zwei Molekülen Dehydrozaluzanin C (**74**) entsteht.^[62]



Schema 12. Vorgeslagene Biosynthese der Gochnatiolide von *Lei et al.*^[61]

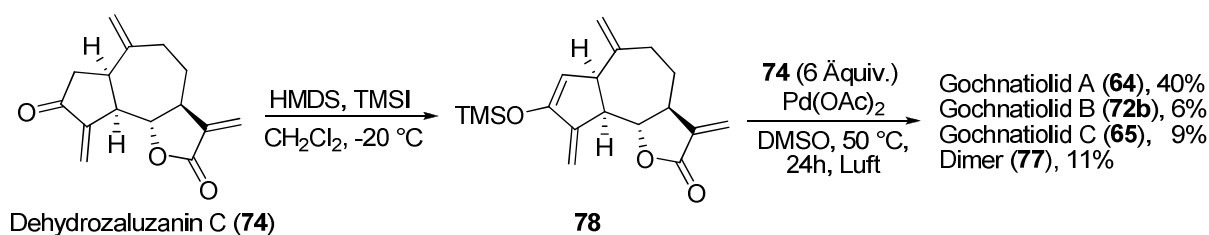
Beim Versuch, das Guaianolid-Dien **75** über eine Saegusa-Oxidation aus Dehydrozaluzanin C (**74**) zu erhalten, konnten *Lei et al.* nur das Guaianolid-Dimer **77** isolieren. Die Bildung des Guaianolid-Dimers wurde durch eine Homo-Diels-Alder-Reaktion zweier Guaianolid-Diene

75 mit anschließender Alken-Isomerisierung und allylischer Oxidation an C-10 erklärt (Schema 13). Die Struktur des Dimers **77** wurde von *Lei et al.* durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt.



Schema 13. Selbstdimerisierung des Guaianolid-Diens **75** nach *Lei et al.*^[61]

Um diese Selbstdimerisierung zu verhindern, wurde daher zuerst aus Dehydrozaluzanin C (**74**) der Silylenolether **78** dargestellt, frisches Dehydrozaluzanin C (**74**) hinzugefügt und die Saegusa-Oxidation mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und Luftsauerstoff durchgeführt. Dadurch war es dem *in situ* entstehenden Guaianolid-Dien **75** möglich, eine Diels-Alder-Reaktion mit Dehydrozaluzanin C (**74**) analog der postulierten Biosynthese (vgl. Schema 12) einzugehen. In der Tat konnten auf diese Weise die gewünschten Gochnatiolide A (**64**, 40%), B (**72b**, 6%) und C (**65**, 9%) wie auch das unerwünschte Dimer **77** in 11% erhalten werden (Schema 14).



Schema 14. Totalsynthese der Gochnatiolide A (**64**), B (**72b**) und C (**65**) durch *Lei et al.*^[61]

Weitere Untersuchungen von *Lei et al.* zeigten zum einen, dass die notwendige allylische Oxidation zur Synthese von Gochnatiolid A (**64**), B (**72b**) und des Dimers **77** in Abwesenheit von Luftsauerstoff nicht vonstatten geht, und dass ferner ein radikalischer Reaktionsweg sehr wahrscheinlich ist. Weiterhin konnten Sie zeigen, dass bei Zusatz von CuCl die Bildung von Gochnatiolid B (**72b**), welches dem C-10 Diastereomer von Gochnatiolid A (**64**) entspricht, gegenüber der Bildung von Gochnatiolid A (**64**) bevorzugt ist. Die Autoren führten dies auf

ein für die Bildung von Gochnatiolid B (**72b**) begünstigtes und durch CuCl stabilisiertes radikalisches Intermediat (hier nicht gezeigt) zurück.^[61]

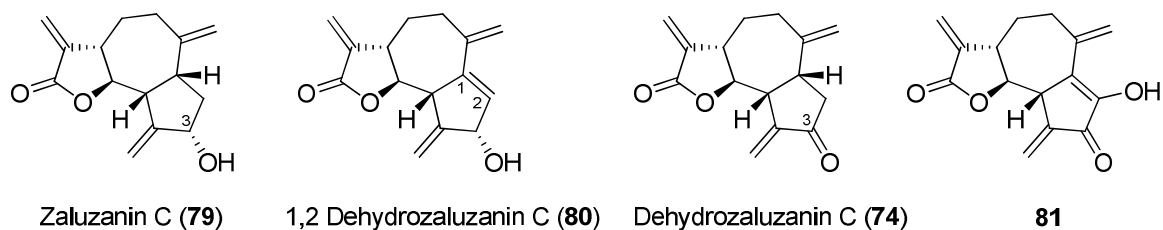


Abbildung 11. In der Literatur postulierte Monomere für eine Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau der Gochnatiolide.

Ein weiterer von *Lei et al.* vorgeschlagener und hier nicht vorgestellter Biosyntheseweg zum Aufbau der Gochnatiolide führt über Guaianolid-Dien **81** (Abbildung 11), welches sich allerdings im Zuge der Synthese als sehr instabil erwies.

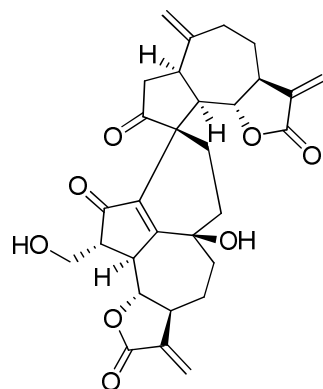
Bereits 1986 schlugen *Robinson et al.* für die Biosynthese der Gochnatiolide vor: „Obviously all dimers [...] are formed by cycloaddition of zaluzanin C with 1,2-dehydrozaluzanin C or with the corresponding lactones with a 8β -hydroxy group.“^[60] Ebenso postulierten *Robinson et al.* sowohl eine nachfolgende Alkenisomerisierung als auch eine allylische Oxidation. Dieser Weg entspricht im Grunde genommen dem von *Lei et al.* 2012 vorgeschlagenen Biosyntheseweg nach Schema 12, wobei allerdings Zaluzanin C (**79**)^[64] und 1,2-Dehydrozaluzanin C (**80**) (Abbildung 11) an C-3 keine Carbonyl-Gruppe, sondern eine Hydroxy-Gruppe besitzen.

1.1.6.2 Ainsliadimere

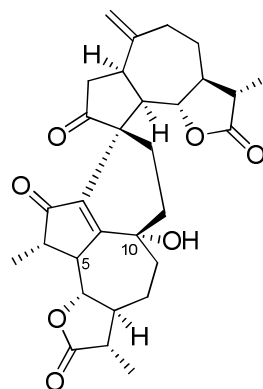
Ainsliadimere B, C und D

Von *Zhang et al.* wurden 2008 die Ainsliatrimere A und B (hier nicht gezeigt) und Ainsliadimer B (**82**) aus *Ainsliaea fulvioides* isoliert. Sie konnten zudem zeigen, dass Ainsliadimer B (**82**) eine schwache Zytotoxizität gegenüber LOVO und CEM Zellen zeigt.^[65] Die Strukturen der Ainsliadimere C (**83**) und D (**84**), die aus *Ainsliaea macrocephala* isoliert wurden, wurden von der gleichen Gruppe 2011 veröffentlicht (Abbildung 12). Beide

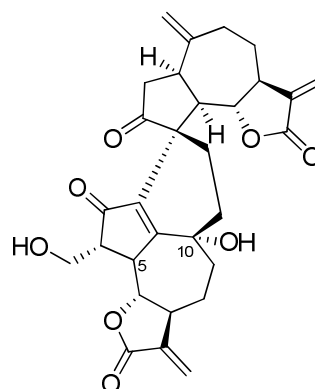
Verbindungen sind nur schwach zytotoxisch gegenüber RAW 264.7 Makrophagen und hemmen auch nur schwach deren NO Produktion.^[66]



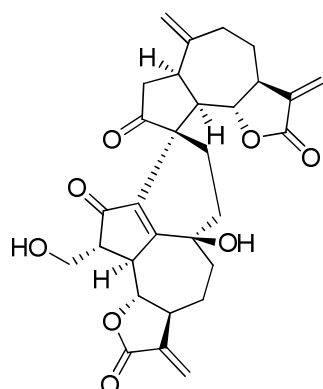
Ainsliadimer B (**82a**)
Struktur gemäß
Originalpublikation



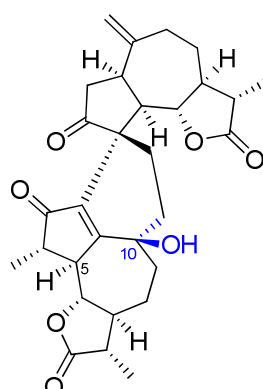
Ainsliadimer C (**83a**)
Struktur gemäß
Originalpublikation



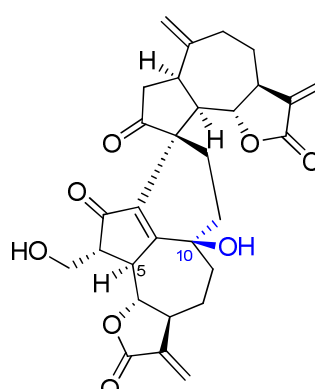
Ainsliadimer D (**84a**)
Struktur gemäß
Originalpublikation



Ainsliadimer B (**82b**)
Struktur mit
Konfiguration gemäß
der abgebildeten
Kristallstruktur
in der Originalpublikation und
der Supporting Information.



Ainsliadimer C (**83b**)
Struktur mit
Konfiguration gemäß der
abgebildeten Kristallstruktur
in der Originalpublikation
und der bei CCDC
hinterlegten cif-Datei



Ainsliadimer D (**84b**)
Struktur mit
Konfiguration gemäß der
abgebildeten Kristallstruktur
in der Originalpublikation
und der bei CCDC
hinterlegten cif-Datei

Abbildung 12. Obere Reihe: Ainsliadimere B (**82a**), C (**83a**) und D (**84a**) und ihre Strukturen gemäß den Originalpublikationen. Untere Reihe: Ainsliadimere B (**82b**), C (**83b**) und D (**84b**) und deren Struktur mit relativer Konfiguration gemäß den Kristallstrukturen der Originalpublikationen.^[65,66] In den bei CCDC hinterlegten Kristallstrukturen war erkennbar, dass für Ainsliadimer C (**83b**) und Ainsliadimer D (**84b**) die Konfiguration an C-10 im Vergleich zu den publizierten Strukturen **83a** und **84a** invertiert ist. Damit zeigte sich, dass den Kristallstrukturen von Ainsliadimer B (**82**) und D (**84**) widersprüchlicherweise die gleiche Struktur zugrunde liegt. Die Konfiguration an C-5 von Ainsliadimer C (**83b**) und Ainsliadimer D (**84b**) wurde gemäß den Kristallstrukturen zugeordnet.

Für alle drei isolierten Ainsliadimere wurden von den Autoren Kristallstrukturen erhalten, die im Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) hinterlegt sind. Die aus der abgebildeten Kristallstruktur von Ainsliadimer B (**82**) in der Originalpublikation^[65] und der dazugehörigen Supporting Information abgeleitete Struktur **82b** ist mit der dargestellten Struktur **82a** in der Originalpublikation identisch. Die bei CCDC hinterlegten kristallographischen Daten zeigen jedoch bei näherer Betrachtung der cif-Datei³ das dazugehörige Enantiomer (hier nicht dargestellt). Allerdings zeigen die Flack-Parameter der cif-Datei, dass die absolute Konfiguration nicht bestimmt wurde.⁴

Für Ainsliadimer C (**83**) und D (**84**) konnten ebenfalls Kristallstrukturen erhalten werden.^[66] Dabei geben die Autoren explizit an, dass hierbei nur die relative Konfiguration aufgeklärt werden konnte. Bei Betrachtung der abgebildeten Kristallstrukturen in der Originalpublikation^[66] sowie bei Betrachtung der bei CCDC hinterlegten cif-Dateien wurde jedoch festgestellt, dass die in der Originalpublikation dargestellten Strukturen **83a** und **84a** am Stereozentrum C-10 die falsche Konfiguration zeigen. Die den veröffentlichten Kristallstrukturen zugrunde liegenden Strukturen **83b** und **84b** mit der invertierten Konfiguration an C-10 sind ebenfalls in Abbildung 12 dargestellt. Die Konfiguration am C-5 wurde ebenfalls aus den dazugehörigen Kristallstrukturen abgeleitet. Allerdings zeigt sich dabei, dass die Struktur von Ainsliadimer D (**84b**) mit der Struktur **82a** bzw. **82b** von Ainsliadimer B identisch ist!

Weiterhin sei anzumerken, dass sich die Drehwerte und Schmelzpunkte von Ainsliadimer B (**82**) ($[\alpha]_D^{20} = -94.0$ ($c = 0.11$, MeOH), Smp = 159-161 °C (kristalline Nadeln))^[65] und Ainsliadimer D (**84**) ($[\alpha]_D^{20} = -76$ ($c = 0.075$, CHCl₃), Smp > 280 °C verkohlung (prismatisch kristallin))^[66] unterscheiden. Die ¹H und ¹³C-NMR-Spektren wurden im Falle von Ainsliadimer B (**82**) in CHCl₃ gemessen,^[65] während sie im Falle von Ainsliadimer D (**84**) in DMSO gemessen wurden,^[66] so dass die angegebenen chemischen Verschiebungen nicht direkt vergleichbar sind.

In einer persönlichen Mitteilung⁵ eines Co-Autors der Ainsliadimer-D (**84**)-Publikation wurde bestätigt, dass die Strukturen von Ainsliadimer B (**82**) und Ainsliadimer D (**84**) gleich sein sollten und Ainsliadimer C (**83**) ein β-OH an C-10 aufweisen sollte. Die Unterschiede in den

³ Die optische Darstellung der cif-Dateien erfolgte mit dem Programm „Mercury“ von Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC)

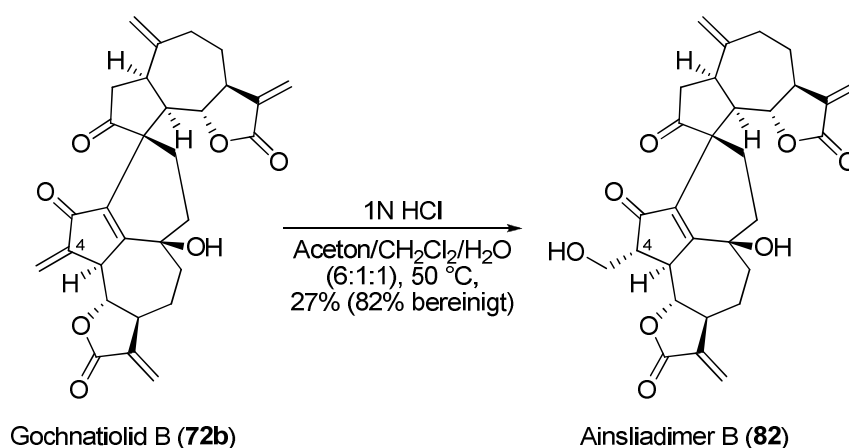
⁴ Hierbei danke ich Dr. Michael Bodensteiner von der Röntgenstrukturabteilung der Universität Regensburg für die fachliche Hilfe und Diskussion.

⁵ Der Korrespondenz-Autor von Ref. [66] wurde am 10.07.2012 per E-Mail aufgrund des gefundenen Widerspruches in der Literatur kontaktiert. Die Rückantwort eines Co-Autors erfolgte am 13.07.2012 per E-Mail mit dem Hinweis, dass eine Korrektur bei der Zeitschrift *Planta Medica* eingereicht werden wird. Diese wurde am 4. September 2012 veröffentlicht (Ref.[67])

Schmelzpunkten können gemäß dieser persönlichen Mitteilung auf die unterschiedlichen Kristallformen (prismatisch kristallin und kristalline Nadeln) zurückgeführt werden. Ferner seien die Unterschiede der Drehwerte aufgrund des großen Messfehlers vertretbar.

Aufgrund dessen wurde von den Autoren vor kurzem eine Korrekturschrift veröffentlicht.^[67]

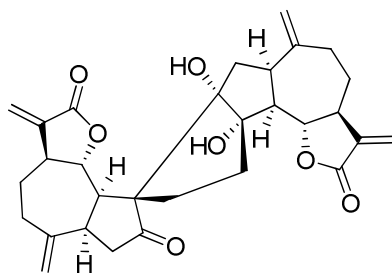
Im Zuge der Totalsynthese der Gochnatiolide A-C durch *Lei et al.* (siehe dazu Schema 14) wurde ebenfalls das zu Gochnatiolid B (**72b**) strukturell sehr ähnliche Ainsliadimer B (**82**) aus Gochnatiolid B (**72b**) synthetisiert. Die synthetische Herausforderung war hierbei, die Doppelbindung an C-4 in **72b** chemoselektiv und diastereoselektiv zu hydratisieren, um daraus Ainsliadimer B (**82**) zu erhalten. Dies gelang den Autoren unter sauren Bedingungen mit 1M HCl in 27% Ausbeute. Damit wurde die erste Totalsynthese von Ainsliadimer B (**82**) erzielt und auch die absolute Konfiguration von Ainsliadimer B (**82**) bestimmt (Schema 15).^[61]



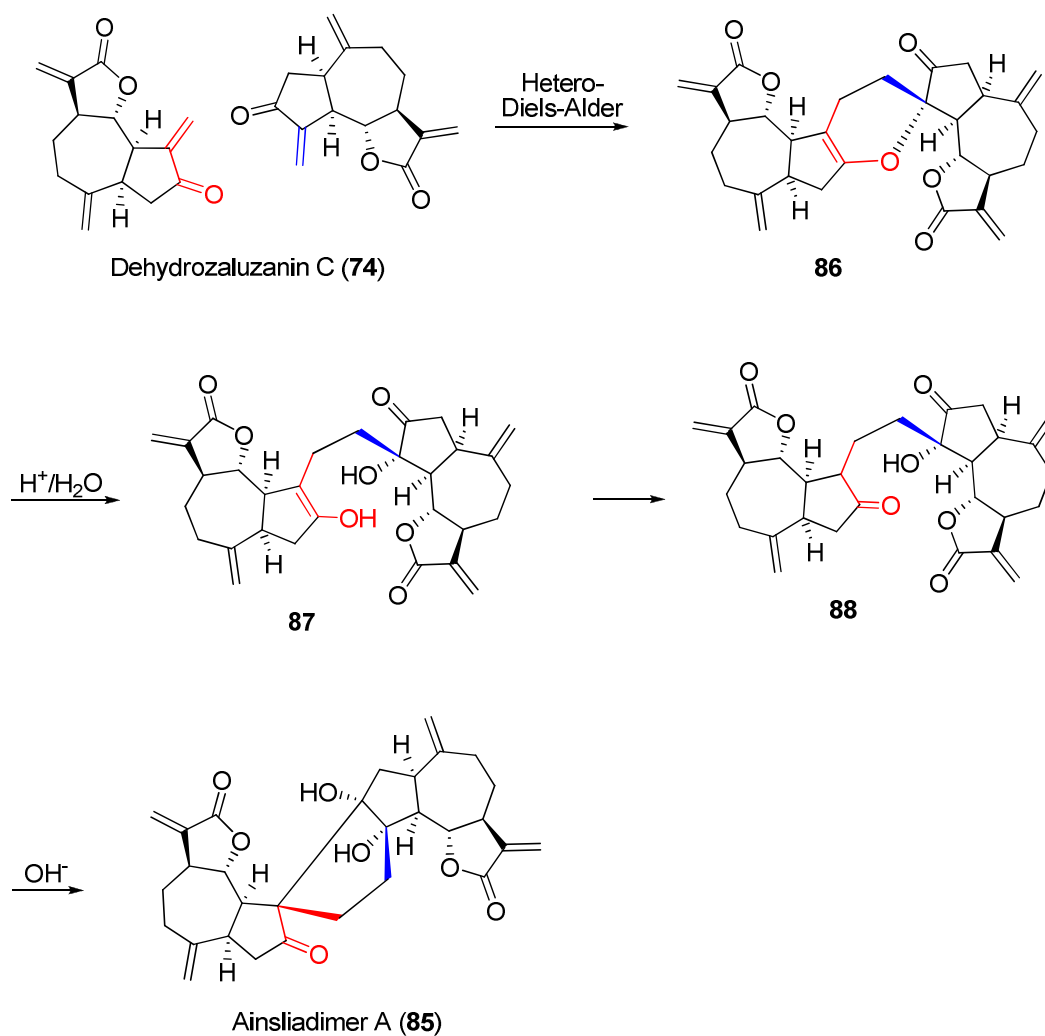
Schema 15. Synthese von Ainsliadimer B (**82**) aus Gochnatiolid B (**72b**) nach *Lei et al.*^[61]

Ainsliadimer A

Zhang et al. isolierten aus *Ainsliaea macrocephala* ebenfalls 2008 das dimere Guaianolid Ainsliadimer A (**85**), dessen Struktur durch Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt wurde und in Abbildung 13 gezeigt ist.^[68] Es hemmt die NO Produktion in RAW 264.7.

Ainsliadimer A (**85**)**Abbildung 13.** Struktur des dimeren Guaianolids Ainsliadimer A (**85**).

Im Gegensatz zu allen bisher vorgestellten dimeren Guaianoliden ist Ainsliadimer A (**85**) ein Naturstoff, dessen Biosynthese von *Zhang et al.* über eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion postuliert wurde und daher hier separat besprochen wird.



Schema 16. Von *Zhang et al.* postulierte Biosynthese von Ainsliadimer A (**85**).^[68] Dieses 2008 aufgestellte Postulat wurde 2010 durch eine biomimetische Synthese von Ainsliadimer A (**85**) durch *Lei et al.* bestätigt.^[69]

Im ersten Schritt gehen dabei zwei Dehydrozalanin C (**74**) Moleküle eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit ihrer Methylencyclopentenon-Einheit ein und bilden dabei das Addukt **86**. Dessen Enolether wird anschließend im sauren Milieu gespalten, so dass **87** entsteht, welches zu **88** tautomerisiert. Eine abschließende Aldol-Reaktion liefert daraufhin Ainsliadimer A (**85**) (Schema 16).

Bereits 2010 wurde von *Lei et al.* eine biomimetische Synthese von Ainsliadimer A (**85**) nach dieser postulierten Biosynthese erfolgreich durchgeführt.^[69]

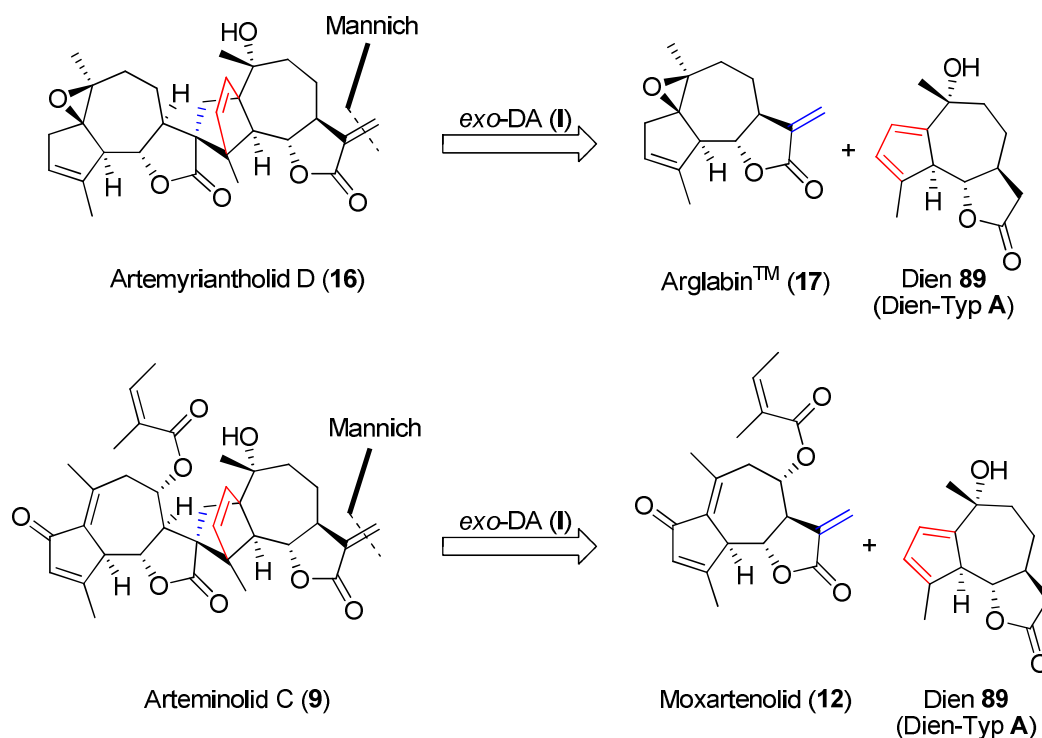
1.1.7 Schlussbetrachtung zu den dimeren Guaianoliden

Das Gebiet der dimeren Guaianolide stellt ein hochinteressantes Thema dar, zu dem bislang eine Fülle an Verbindungen existieren, die in diesem Kapitel vorgestellt wurden. Dennoch blieb es bisher von synthetisch arbeitenden Chemikern (mit wenigen Ausnahmen) so gut wie unangetastet. Trotz oder vielleicht sogar wegen des hohen synthetischen Anspruchs solcher dimeren Guaianolide kann davon ausgegangen werden, dass in den kommenden Jahren die Anstrengungen für deren Synthese zunehmen werden.

2 Hauptteil

2.1 Themenstellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die experimentelle Untersuchung der Synthese der dimeren Guaianolide Arteminolid C (**9**)^[18,19,22] und Artemyriantholid D (**16**)^[27] über eine biomimetische *exo*-selektive Diels-Alder-Reaktion (**I**) (siehe Einleitung Punkt 1.1.1). Hierbei sollte Artemyriantholid D (**16**) aus dem Dienophil ArglabinTM (**17**)^[28] und dem Dien **89** (Dien-Typ **A**, siehe dazu Einleitung Punkt 1.1) und analog Arteminolid C (**9**) aus Moxartenolid (**12**)^[21,23] und dem Dien **89** dargestellt werden (Schema 17).⁶



Schema 17. Retrosynthetische Betrachtung der dimeren Guaianolide Artemyriantholid D (**16**) und Arteminolid C (**9**) über eine *exo*-selektive Diels-Alder-Reaktion **I** (*exo*-DA **I**) aus jeweils einem Guaianolid mit einem Guaianolid-Dien **89** des Typs **A**. Die Einteilung der Diels-Alder-Reaktionstypen und der Guaianolid-Dien-Typen ist in der Einleitung (Abschnitt 1.1) beschrieben.

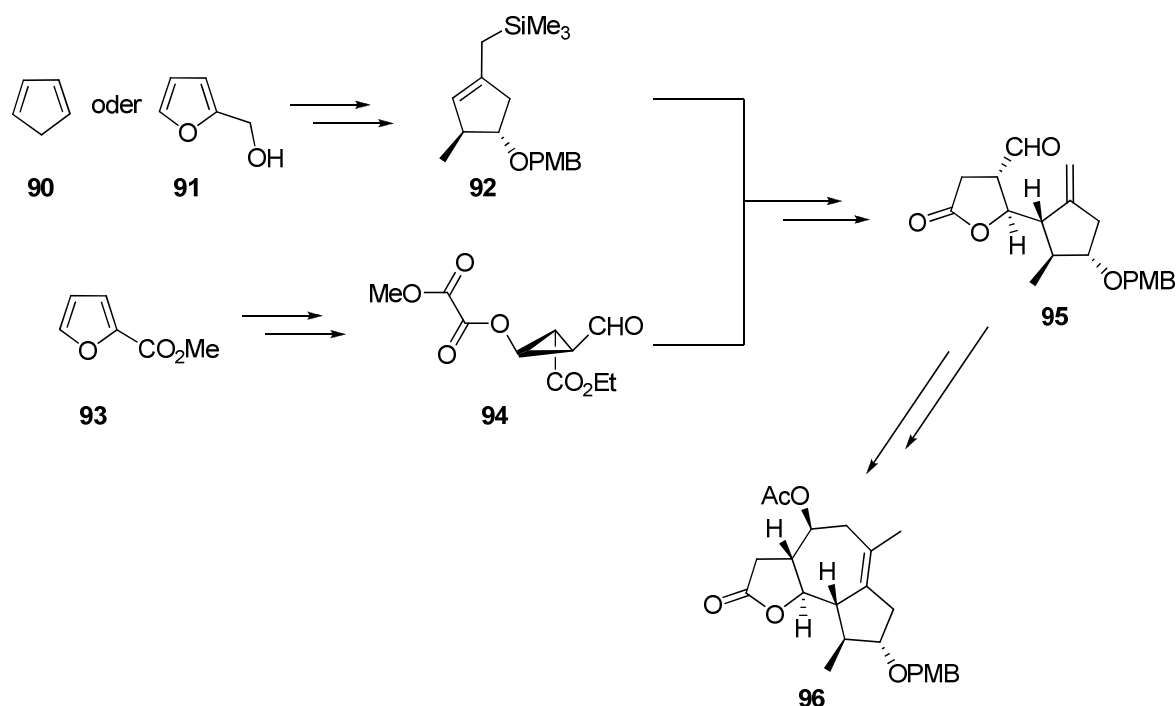
Wie in der retrosynthetischen Betrachtung in Schema 17 dargestellt, wurde geplant, die *exo*-Methylengruppe in den dimeren Guaianoliden erst nach der erfolgreich durchgeführten *exo*-Diels-Alder-Reaktion (**I**) einzuführen. Wäre die *exo*-Methylengruppe nämlich bereits im Dien

⁶ Die biologische Aktivität als auch die Isolierung dieser monomeren und dimeren Guaianolide sind bereits in der Einleitung unter Punkt 1.1.1 beschrieben.

89 enthalten, so könnte das Dien mit sich selbst eine unerwünschte Diels-Alder-Reaktion eingehen.

Das monomere Guaianolid ArglabinTM (**17**) wurde bereits von *Reiser et al.* 2007 dargestellt.^[28] Für die Synthese der beiden dimeren Guaianolide Artemyriantholid D (**16**) und Arteminolid C (**9**) war es daher nötig, noch das Dien **89** und das monomere Guaianolid Moxartenolid (**12**) darzustellen. Hierbei konnte auf eine bereits von *Reiser et al.* entwickelte asymmetrische Synthesemethode zum Aufbau des Guaianolid-Grundgerüsts **96** zurückgegriffen werden.^[28,70,71] Das chirale Allylsilan **92** wird dabei in einer mehrstufigen Synthesesequenz entweder aus Cyclopentadien (**90**) oder Furfurylalkohol (**91**) aufgebaut.⁷ Der darüber hinaus benötigte enantiomerenreine Cyclopropylaldehyd **94** wird ausgehend von Furansäuremethylester (**93**) hergestellt. Die beiden Intermediate **92** und **94** dienen zum Aufbau des Lactonaldehyds **95**, welcher ein Vorläufer des Guaianolid-Grundgerüsts **96** ist (Schema 18).

Das Guaianolid-Grundgerüst **96** war auch ein Schlüsselintermediat in der Totalsynthese von ArglabinTM (**17**).^[28]

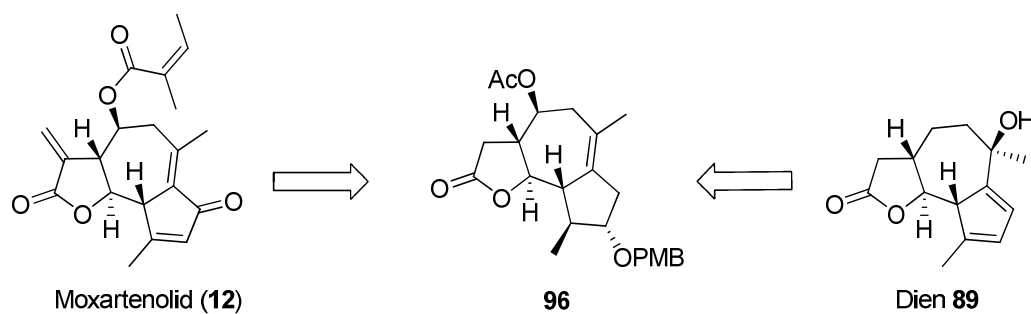


Schema 18. Verkürzt dargestellte Synthese des Guaianolid-Grundgerüsts **96** nach *Reiser et al.*^[28,70,71]

96 besitzt bereits mehrere richtig konfigurierte Stereozentren und wurde damit als idealer Vorläufer für die geplante Totalsynthese von Moxartenolid (**12**) und dem Dien **89** angesehen (Schema 19). In den geplanten Retrosynthesen, die im Detail in Kapitel 2.3 und 2.4 gezeigt

⁷ Nach Ref. [28] und [71] wird das Allylsilan **92** aus Furfurylalkohol (**91**) dargestellt. In Kapitel 2.2.2 wird hingegen eine kürzere Syntheseroute ausgehend von Cyclopentadien (**90**) vorgestellt.

werden, sollten hierbei die vorhandenen Funktionalitäten in **96** geschickt genutzt werden, um so Moxartenolid (**12**) und das Dien **89** aufzubauen. Die Totalsynthesen dieser Moleküle wurden bereits in der Dissertation von S. Kalidindi^[71] untersucht, so dass die vorliegende Arbeit auf Vorarbeiten der Dissertation von S. Kalidindi beruht.



Schema 19. Das Guaianolid-Grundgerüst **96** als Vorläufer für Moxartenolid (**12**) und das Dien **89**.

2.2 Synthese des Guaianolid-Grundgerüsts

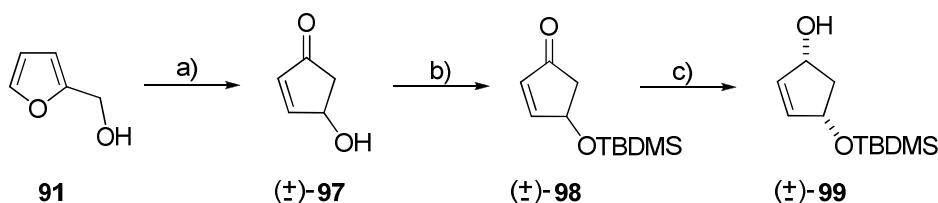
2.2.1 Bisherige Synthese des Allylsilans

Für die Synthese des chiralen Allylsilans **92** wurde als Ausgangsquelle Furfurylalkohol (**91**) benutzt, der industriell aus Agrarabfällen wie z.B. Bagasse oder Kleie gewonnen wird.^[72,73]

Die Syntheseroute basiert auf Untersuchungen von *Curran et al.*, welche Furfurylalkohol (**91**) benutzten, um chirale einfach geschützte *cis*-Cyclopenten-1,4-diole darzustellen.^[74] Sie wurde in den Doktorarbeiten von W. B. Jeong,^[75] A. Schall^[76] und S. Kalidindi^[71] weiterentwickelt, um entsprechend benötigte chirale Allylsilane zu synthetisieren.⁸

Im ersten Schritt wird Furfurylalkohol (**91**) säurekatalysiert in zwei Tagen unter Refluxbedingungen in 4-Hydroxycyclopentenon (\pm)-**97** in moderaten Ausbeuten (40%) umgelagert. Nach der Umlagerung von **91** in (\pm)-**97** wird die Hydroxy-Gruppe in (\pm)-**97** mit TBDMS geschützt und anschließend die Ketogruppe von (\pm)-**98** mit LiAlH_4 in Gegenwart von Lithiumiodid diastereoselektiv zum *cis*-Diol (\pm)-**99** reduziert (Schema 20). Die Gesamtausbeute dieser dreistufigen Sequenz liegt bei 30%.^[76]

Aufgrund der wirtschaftlichen Bedeutung von Cyclopentenon-Verbindungen wie (\pm)-**97**^[73] wurde die Umlagerung von **91** nach (\pm)-**97** vor kurzem von *Reiser et al.* näher untersucht. Dabei gelang es, diese Umlagerung im Mikroreaktor (bei 240 °C, 69 bar, 53 Sekunden Verweilzeit des Furfurylalkohols im Reaktor) mit Ausbeuten von 87% und 97% Reinheit durchzuführen.^[77]



Reagenzien und Bedingungen: a) $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{H}_3\text{PO}_4$, pH = 4.1, Reflux, 2 d, 40%; b) TBDMSCl (1.15 Äquiv.), NEt_3 (1.50 Äquiv.), DMAP (5 mol%), THF, 0 °C - RT, 89%; c) LiAlH_4 (0.70 Äquiv.), LiI (0.50 Äquiv.), Toluol, TBME, -30 °C, 3 h, 85% (*cis/trans* = 92:8)⁹

Schema 20. Synthese des racemischen Intermediats (\pm)-**99**.^[76]

Mit dem racemischen und einfach TBDMS-geschütztem *cis*-Diol (\pm)-**99** liegt ein passendes Substrat für die nachfolgende Racematspaltung mit Porcin Pankreas Lipase (PPLE) in

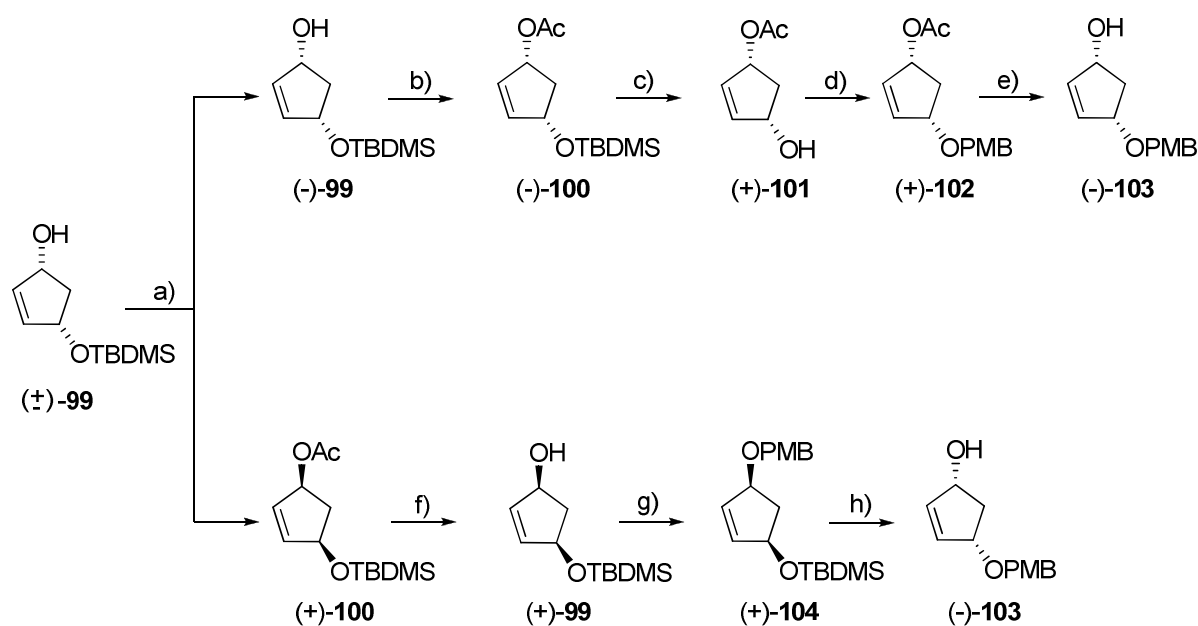
⁸ Das für die vorliegende Arbeit benötigte chirale Allylsilan **92** wurde bereits in der Doktorarbeit von Srinivas Kalidindi für die Totalsynthese von ArgabinTM (**17**) dargestellt.^[71] Die Vorläufer beruhen auf den Doktorarbeiten von W.B. Jeong^[75] und A. Schall^[76] sowie auf den Arbeiten von *Curran et al.*^[74]

⁹ Reagenzien, Bedingungen sowie Ausbeuten entnommen aus der Dissertation von A. Schall.^[76]

Gegenwart von Vinylacetat vor. Dabei wird die freie OH-Gruppe des einen Enantiomers acetyliert und in (+)-**100** (80%, >99% *ee*) überführt, während das andere Enantiomer als freier Alkohol (-)-**99** (95%, 92% *ee*) zurückbleibt. Nach der Racematspaltung können die beiden Verbindungen (-)-**99** und (+)-**100** aufgetrennt werden.

Sowohl (-)-**99** als auch (+)-**100** werden danach in das gleiche Intermediat (-)-**103** transformiert. (-)-**99** wird zuerst acetyliert, dann TBDMS entschützt und die frei werdende OH-Gruppe als PMB-Ether geschützt. Nach der Abspaltung der Acetatgruppe wird nach dieser vierstufigen Schutzgruppensequenz, die in sehr guten Ausbeuten von jeweils 83-97% verläuft, das Intermediat (-)-**103** erhalten.

Bei (+)-**100** wird zuerst die Acetatschutzgruppe hydrolysiert und dann der freie Alkohol mit PMB geschützt, wodurch das PMB und TBDMS-geschützte *cis*-Diol (+)-**104** entsteht. Nach der Entfernung der TBDMS-Schutzgruppe in (+)-**104** durch TBAF erhält man ebenfalls das Intermediat (-)-**103** (Schema 21). Die Gesamtausbeute dieser Sequenz von (\pm)-**99** zu (-)-**103** liegt bei 61%.^[71,76]



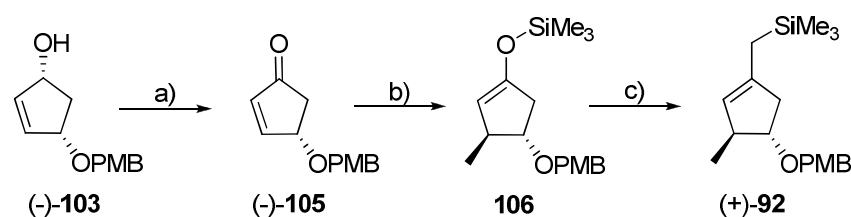
Reagenzien und Bedingungen: a) PPLE, Vinylacetat (4.50 Äquiv.), NEt₃ (0.68 Äquiv.), TBME, RT, 48 h, (-)-**99** (95%, 92% *ee*), (+)-**100** (80%, >99% *ee*); b) Ac₂O (4.5 Äquiv.), NEt₃ (2.0 Äquiv.), RT, 6 h, 97%; c) TBAF (1.0 Äquiv.), NEt₃ (0.1 Äquiv.), THF, RT, 2 h, 95%; d) *p*-Methoxybenzyltrichloracetimidat (1.67 Äquiv.), Cu(OTf)₂ (5 mol%), CH₂Cl₂, 0 °C - RT, 24 h, 83%; e) LiOH (1.2 Äquiv.), THF/MeOH/H₂O (3:1:1), RT, 2 h, 92%; f) LiOH (1.2 Äquiv.), THF/MeOH/H₂O (3:1:1), RT, 2 h, 96 %; g) *p*-Methoxybenzylbromid (1.3 Äquiv.), NaH (1.25 Äquiv.), NaI (1.0 Äquiv.), THF, RT, 5 h, 86%; h) TBAF (1.0 Äquiv.), NEt₃ (0.1 Äquiv.), THF, RT, 24 h, 85%.¹⁰

Schema 21. Racematspaltung von (\pm)-**99** und nachfolgende Transformation beider Enantiomere in das Intermediat (-)-**103**.^[71,76]

¹⁰ Reagenzien, Bedingungen, sowie Ausbeuten entnommen aus der Dissertation von A. Schall^[76] mit Ausnahme von b), welches aus der Dissertation von S. Kalidindi^[71] entnommen wurde.

Nach der Synthese des Intermediats (-)-**103** aus den beiden Vorläufern (-)-**99** und (+)-**100** wird aus (-)-**103** durch Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat in sehr guter Ausbeute das PMB-geschützte Enon (-)-**105** erhalten.

Danach erfolgt eine diastereoselektive 1,4-Addition eines Methylcuprats^[78] an die Enon-Einheit von (-)-**105**, wobei das intermediär entstehende Enolat mit Trimethylsilylchlorid abgefangen wird, wodurch der enantiomerenreine Silylenolether **106** entsteht. Der Silylenolether **106** wird anschließend in einer mit Ni(acac)₂ katalysierten Cross-Kupplung mit TMS-CH₂-MgCl in das Allylsilan (+)-**92** überführt.^[79] (Schema 22). Die Gesamtausbeute dieser dreistufigen Sequenz liegt bei 54%.



Reagenzien und Bedingungen: a) PCC (1.3 Äquiv.), 4Å Molsieb, CH₂Cl₂, RT, 3.5 h, 94%; b) LiCl (0.3 Äquiv.), CuI (0.15 Äquiv.), TMSCl (4 Äquiv.), CH₃MgCl (4.5 Äquiv.), -78 °C, über Nacht, 100% (Rohausbeute); c) Ni(acac)₂ (0.15 Äquiv.), TMSCH₂MgCl (4 Äquiv.), Et₂O, 4 h Reflux danach 16 h RT, 57% (2 Stufen)¹¹

Schema 22. Synthese des Allylsilans (+)-**92** aus dem Intermediat (-)-**103**.

Insgesamt liegt die Gesamtausbeute dieser Synthese von Furfurylalkohol (**91**) zum Allylsilan (+)-**92** bei 10% (= 0.30·0.61·0.54), wobei 14 Reaktionen und 12 säulenchromatographische Aufreinigungen nötig sind.

2.2.2 Optimierte Synthese des Allylsilans

Die eben gezeigte Route zur Synthese des Allylsilans (+)-**92** beginnt mit sehr günstigem Furfurylalkohol (**91**) und alle Reaktionen bis hin zum Allylsilan (+)-**92** ergeben gute bis sehr gute Ausbeuten. Der Nachteil dieser Synthese liegt aber im hohen Zeitaufwand, um die komplette Synthesesequenz durchzuführen. Daher wurde nach einer alternativen Synthese in der Literatur gesucht, die ebenfalls von einer sehr günstigen Ausgangschemikalie ausgeht,

¹¹ Eigene Ausbeuten des Autors dieser Dissertation. Für die Reaktion a) wurde von A. Schall eine Ausbeute von 86% erhalten. Für die Reaktionen b) und c) wurden von A. Kalidindi Ausbeuten von 90% und 62% erhalten, was einer Gesamtausbeute über drei Stufen von 48% entspricht. Für die in Abschnitt 2.2.2 beschriebene veränderte Synthese wurden in der vorliegenden Arbeit die in Schema 22 beschriebenen Ausbeuten zugrunde gelegt.

weniger Reaktionsschritte und nach Möglichkeit eine bessere Gesamtausbeute mit weniger Aufreinigungsschritten benötigt.

Die Optimierung der Synthese des Allylsilans wurde 2010 im Rahmen einer Bachelorarbeit^[80] von C. Stanglmair bearbeitet und vom Autor dieser Dissertation betreut. Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse beruhen auf dieser Bachelorarbeit.

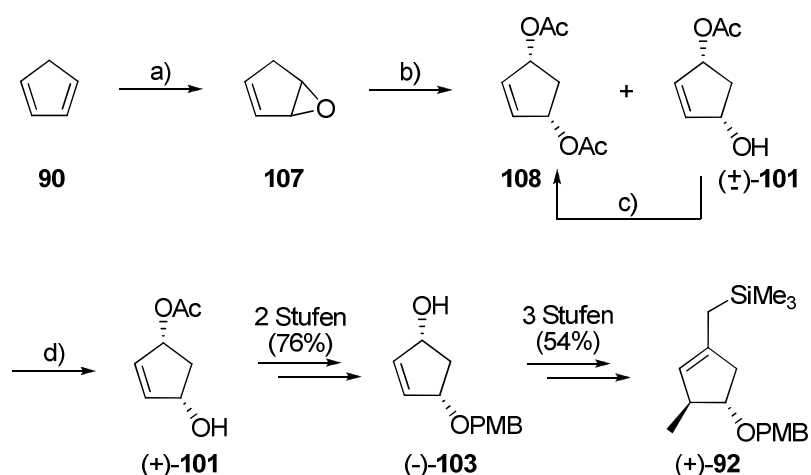
Als Schlüsselintermediat in der Synthese des Allylsilans (+)-**92** kann das enantiomerenreine PMB-geschützte Hydroxycyclopentenon (-)-**105** betrachtet werden. Hydroxycyclopentenone werden unter anderem für die weitere Synthese von Prostaglandinen benötigt,^[81] wobei hier die von Noyori und Kurozumi entwickelte „Dreikomponenten-Kupplung“^[81a,82] hervorzuheben ist. Daher findet man in der Literatur mehrere Synthesen für die Darstellung von optisch aktiven Hydroxycyclopentenonen. Für die Einführung der chiralen Information starten diese Synthesen z.B. von chiralen Grundsubstanzen wie Zuckern^[83a] oder Weinsäure,^[83b] beinhalten einen asymmetrischen Schritt wie etwa die Reduktion von Cyclopenten-1,3-dion^[83c] oder den Einsatz von Enzymen^[83d,e].

Eine nützliche Methode, um Vorstufen von optisch aktiven Hydroxycyclopentenonen darzustellen, ist die Desymmetrisierung von *cis*-Cyclopenten-1,3-diolen mit Hilfe von Enzymen.^[84] Diese in der Literatur bekannte Synthesestrategie wurde gewählt, da sie es unter anderem ermöglicht, das Intermediat (+)-**101** enantiomerenrein in nur drei Stufen aus Cyclopentadien (**90**) darzustellen und die restlichen fünf Stufen bis hin zum Allylsilan (+)-**92** aus der bisherigen Synthese übernommen werden konnten.

Als Ausgangssubstanz solcher *cis*-Cyclopenten-1,3-diole dient günstiges Cyclopentadien (**90**), welches man durch einfaches thermisches Cracken aus Dicyclopentadien erhält.^[85,86a] Im ersten Schritt wurde Cyclopentadien (**90**) mit Peressigsäure zu 3,4-Epoxyzyclopenten (**107**) umgesetzt.^[86] Das rohe 3,4-Epoxyzyclopenten (**107**)¹² wurde danach mit Hilfe von 0.5 mol% Pd(PPh₃)₄ diastereoselektiv in Gegenwart von Essigsäureanhydrid geöffnet.^[87] Dabei wurde das *cis*-Diacetat **108** in 27% Ausbeute und das *cis*-Monoacetat (±)-**101** in 12% Ausbeute¹³ über jeweils zwei Stufen erhalten. Das *cis*-Monoacetat (±)-**101** kann durch einfache Acetylierung ebenfalls in sehr guten Ausbeuten in das prochirale *cis*-Diacetat **108** überführt werden,^[88] welches für die anschließende enzymatische Umsetzung benötigt wird (Schema 23).

Insgesamt erhält man für die Umsetzung von Cyclopentadien (**90**) zum *cis*-Diacetat **108** in 2+1 Stufen eine Gesamtausbeute von 37% ($= 0.27 + 0.85 \cdot 0.12$).

¹² Die Rohausbeuten liegen im Bereich von 38-61% (ermittelt durch ¹H-NMR)



Reagenzien und Bedingungen: a) **90** (2 Äquiv.), $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$ (1 Äquiv.), NaOAc (0.04 Äquiv.), Na_2CO_3 (2.5 Äquiv.) CH_2Cl_2 , RT, 1.5 h; b) Ac_2O (2.1 Äquiv.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.5 mol%), THF, 0 °C, 3.5h, **108** (27%, über zwei Stufen), (±)-**101** (12%, über zwei Stufen); c) Ac_2O (1.1 Äquiv.), Imidazol (1.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0 °C - RT, 4.5 h, 85%; d) Novozym[®] 435, Phosphatpuffer (50 mM, pH = 7.5), RT, 27 h, 96% (97-99% *ee*)¹³

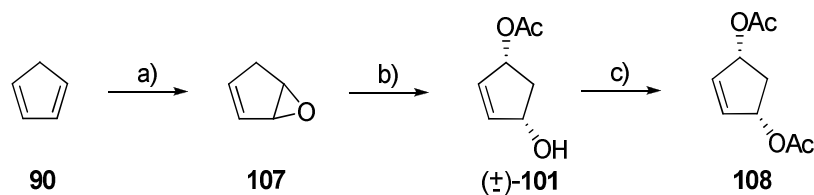
Schema 23. Optimierte Synthesestrategie zur Synthese des Allylsilans (+)-**92**.^{[80], 14}

Tietze *et al.* erhielten für die gleiche Reaktionssequenz von Cyclopentadien (**90**) zum *cis*-Diacetat **108** eine Gesamtausbeute von 56% über zwei Stufen, wobei diese Gruppe die Isolierung des *cis*-Monoacetats (±)-**101** nicht beschrieb und folglich (±)-**101** auch nicht zu **108** umsetzen mussten.^[89]

Die in Schema 23 beschriebene diastereoselektive Öffnung des Epoxids **107** mit 0.5 mol% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ erfolgte gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift von Deardorff *et al.*^[87], wobei von Deardorff *et al.* für die einstufige Umsetzung des Epoxids **107** zum *cis*-Diacetat **108** eine Ausbeute von 71% angegeben wurde. Von einer Isolierung des *cis*-Monoacetats (±)-**101** wurde ebenfalls nicht berichtet. Legt man die für die Epoxidierung von Cyclopentadien (**90**) erhaltenen isolierte Literaturausbeuten von 40-62% zugrunde^[86c,90], so ergäbe das eine Gesamtausbeute von 28-44% über zwei Stufen, was mit der in Schema 23 erhaltenen Gesamtausbeute von 37% über (2+1) Stufen gut korreliert.

¹³ Reagenzien und Bedingungen sowie Ausbeuten für a), b) und d) wurden aus der Bachelorarbeit von C. Stanglmair^[80] übernommen. Anzumerken sei hierbei, dass (±)-**101** nicht in 21% Ausbeute^[80] über zwei Stufen, sondern wie hier in Schema 23 angegeben in 12% über zwei Stufen verlief. Zudem wurden für a) 0.04 Äquiv. NaOAc statt 3.3 Äquiv.^[80] eingesetzt. Weiterhin betrug die Reaktionszeit für d) nicht 48 h, sondern 27 h. Für c) wurde in der Bachelorarbeit von C. Stanglmair^[80] eine Ausbeute von 90% angegeben.

¹⁴ Für die letzten drei Stufen wurden die in Schema 22 gezeigten 54% Gesamtausbeute zu Grunde gelegt. In der Bachelorarbeit von C. Stanglmair^[80] wurden hingegen die von S. Kalidindi^[71] erhaltenen 48% Gesamtausbeute verwendet (siehe hierzu auch Fußnote 11)



Reagenzien und Bedingungen: a) 90 (2 Äquiv.), $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$ (1 Äquiv.), NaOAc (0.04 Äquiv.), Na_2CO_3 (2.5 Äquiv.) CH_2Cl_2 , RT, 1.5 h; b) AcOH (1.2 Äquiv.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.2 mol%), THF, RT, über Nacht, 35% (über zwei Stufen); c) Ac_2O (1.1 Äquiv.), Imidazol (1.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0 °C - RT, 4.5 h, 85%;

Schema 24. Alternative Synthese des *cis*-Diacetats **108**.

Alternativ kann das *cis*-Diacetat **108** auch über die in Schema 24 gezeigte Sequenz dargestellt werden. Das 3,4-Epoxy-1-cyclopenten **107** wird wie eben besprochen aus Cyclopentadien (**90**) dargestellt. Danach wird es unter $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ Katalyse nicht mit Essigsäureanhydrid, sondern mit Essigsäure weiter umgesetzt,^[90] wodurch man zuerst das racemische (±)-**101** in 35% über zwei Stufen erhält. Die freie OH-Gruppe in (±)-**101** wird daraufhin - wie schon in Schema 23 gezeigt - zum *cis*-Diacetat **108** acetyliert.^[88] Die Gesamtausbeute über drei Stufen ist dabei mit 30% (= $0.35 \cdot 0.85$) im Vergleich zu den 37% Gesamtausbeute aus Schema 23 etwas geringer. Allerdings wird hier das *cis*-Diacetat **108** in höherer Reinheit erhalten.

Das prochirale *cis*-Diacetat **108** besitzt eine *meso*-Spiegelebene, wodurch es möglich ist, mit einer enzymatischen chemoselektiven Deacetylierung einer Acetatgruppe alle vorhandenen Moleküle an **108** in das optisch aktive (+)-**101** Monoacetat umzusetzen. Von *Johnson et al.* wurde diese Transformation in Phosphatpuffer (pH = 8) mit dem Enzym „*Candida antarctica* lipase B (CAL-B) bereitgestellt als ein auf Harz immobilisierter Biokatalysator (Novo SP-435)“¹⁵ erfolgreich durchgeführt.^[84] Die Autoren erhielten auf diese Weise (+)-**101** in enantiomerenreiner Form (>99% *ee*) und sehr guter Ausbeute (90%).

Gemäß den Arbeiten von *Johnson et al.* und einer geringen Anpassung des pH-Wertes¹⁶ nach M.H. Becker^[91] wurde das *cis*-Diacetat **108** in Phosphatpuffer mit pH = 7.5^[91] gelöst und mit Novo SP-435 Lipase (Novozym® 435¹⁷) versetzt, wodurch man nach einfachem Abfiltrieren des Enzyms und Extraktion der wässrigen Phase (+)-**101** in einer sehr guten Ausbeute (96%, 97-99% *ee*) erhielt.

¹⁵ Originaltext: „*Candida antarctica* lipase B (CAL-B) supplied as an acrylic supported biocatalyst (Novo SP-435)“^[84]

¹⁶ *Johnson et al.*^[84] und *Tietze et al.*^[89] verwendeten einen Phosphatpuffer mit pH = 8.0. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Phosphatpuffer mit pH = 7.5 benutzt gemäß der Dissertation von M. H. Becker^[91]

¹⁷ Novo SP-435 Lipase (B-Lipase) wird unter dem registrierten Handelsnamen Novozym® 435 vertrieben. Dabei handelt es sich um eine auf Acrylharz immobilisierte Lipase aus *Candida antarctica* mit der EC-Nummer 3.1.1.3. Für Arbeiten im Rahmen dieser Dissertation bzw. der Bachelorarbeit von C. Stanglmair^[80] wurde Novozym® 435 von Sigma-Aldrich (Katalognummer L4777) bezogen.

Somit beträgt die Ausbeute nach Schema 23 von Cyclopentadien (**90**) bis hin zum optisch aktiven (+)-**101** 36% ($=0.37 \cdot 0.96$), wobei in diesen 3+1 Schritten insgesamt lediglich zwei säulenchromatographische Aufreinigungen notwendig sind. Die restlichen fünf Stufen von (+)-**101** zum Allylsilan (+)-**92** erfolgen gemäß der in Abschnitt 2.2.1 beschriebenen bisherigen Synthese in 41% ($= 0.76 \cdot 0.54$) Ausbeute, wofür vier Aufreinigungen notwendig sind. Die Gesamtausbeute von Cyclopentadien (**90**) bis zum Allylsilan (+)-**92** beträgt somit 15% ($= 0.36 \cdot 0.41$).¹⁸

Tabelle 1. Vergleich der bisherigen Syntheseroute und der optimierten Syntheseroute.

	Bisherige Synthese	Optimierte Synthese
Anzahl der Reaktionen	14	9
Anzahl der Aufreinigungen	12	6
Gesamtausbeute	10%	15%

In Tabelle 1 sind zum Vergleich nochmals die wichtigsten Merkmale der bisherigen Syntheseroute und der optimierten Syntheseroute dargestellt. Die Anzahl der nötigen Reaktionen sowie die Anzahl der säulenchromatographischen Aufreinigungen konnten reduziert und die Gesamtausbeute von 10% auf 15% erhöht werden.

Ein weiterer Bestandteil der Untersuchungen war, die Wiederverwertbarkeit des Enzyms Novozym[®] 435 für die Umsetzung von **108** nach (+)-**101** zu überprüfen (Tabelle 2). In einem ersten Ansatz mit 7.16 g an **108** konnte eine Ausbeute von 96% an (+)-**101** bei einem *ee*-Wert von 97% erreicht werden. Das durch einfaches Abfiltrieren, Waschen und Trocknen recycelte Novozym[®] 435 konnte daraufhin erneut verwendet werden. In den nachfolgenden Katalysezyklen mit Ansatzgrößen von 135-335 mg an **108** konnten gute bis sehr gute Ausbeuten von 76-90% bei einem *ee*-Wert von 99% erreicht werden. Die *ee*-Werte wurden mittels chiraler Gaschromatographie der korrespondierenden TMS-geschützten Derivate bestimmt.

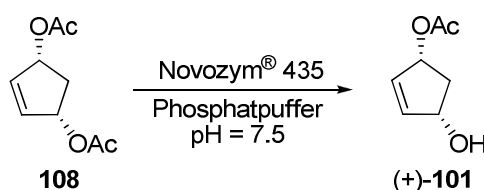
Auffallend hierbei ist, dass im ersten Lauf ein *ee*-Wert von 97% erreicht werden konnte und in den darauffolgenden Läufen ein *ee*-Wert von 99%. Von *ee*-Werten, die geringer als 99%

¹⁸ Im Rahmen der Bachelorarbeit von C. Stanglmair^[80] wurde für die bisherige Synthese eine Gesamtausbeute von 9% errechnet, was darauf zurückzuführen ist, dass für die in Schema 22 gezeigte Transformation die Ausbeuten aus den Dissertationen von A. Schall^[76] und S. Kalidindi^[71] und nicht wie hier die Ausbeuten des Autors dieser Dissertation zugrunde gelegt wurden. Für die neue Syntheseroute wurde eine Gesamtausbeute von 16% und nicht von 15% errechnet, was zum einen auf den bereits in Fußnote 13 erwähnten Ausbeutenfehler zurückgeht als auch auf die eben erwähnten Ausbeuten von A. Schall^[76] und S. Kalidindi^[71] für die in Schema 22 gezeigte Transformation (siehe hierzu auch Fußnote 11 und 14)

ausfallen können, wird auch in der Dissertation von M.H. Becker berichtet, wobei man enantiomerenreines (+)-**101** durch einfache Umkristallisation aus MTBE/Pentan erhalten kann.^[91]

Weiterhin sei zu bemerken, dass im Lauf 4 zwar ein mit GC ermittelter *ee*-Wert von 99% erreicht werden konnte, der Drehwert $[\alpha]_D^{RT} = +61.8$ aber leicht vom Literaturwert^[89] $[\alpha]_D^{RT} = +66.0$ abweicht.

Tabelle 2. Katalysecyclen für die Umsetzung von **108** nach (+)-**101** mit Novozym® 435.^{[entnommen aus Ref. [80]]}



Lauf	Eingesetzte Enzymmenge [mg]	Recycelte Enzymmenge [mg]	Ansatzgröße [mg]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%] ^{a)}	$[\alpha]_D^{RT}$ b)
1	952	902	7160	96	97	+ 66.3
2	46	32	335	90	99	+ 65.8
3	32	22	241	76	99	+ 65.9
4	17	6	135	84	99	+ 61.8

a) Ermittelt durch chirale GC-Messungen der korrespondierenden TMS-Derivate (*in situ*-Schützung der OH-Gruppe von (+)-**101** mit TMS-Imidazol); b) Literaturwert für 99% *ee*: $[\alpha]_D^{RT} = + 66.0$ (c = 1.00, CHCl₃)^[89]

In den einzelnen Läufen konnte jeweils nicht die gesamte eingesetzte Enzymmenge wiedergewonnen werden, was daran liegt, dass durch das Rühren der Reaktionslösung mit einem Magnetrührer ein Teil der Enzymkügelchen zerstört wurde und somit das Enzym nach dem Abfiltrieren nicht vollständig aus dem Filterpapier zurückerhalten werden konnte.^[80]

Die bei den Untersuchungen zur Wiederverwertbarkeit des Enzyms erhaltenen Ergebnisse (Tabelle 2) zeigen dennoch deutlich, dass sich das Enzym mehrmals sehr effektiv für die chemoselektive Acetatspaltung von **108** und somit zur Synthese von (+)-**101** einsetzen lässt.

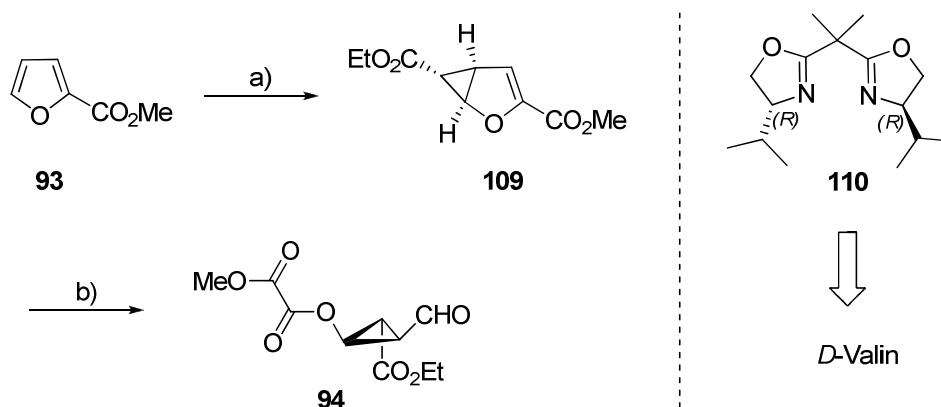
In der Literatur sind einige weitere Beispiele für das Recycling von Novozym® 435 beschrieben.^[92] So berichteten z.B. *Warwel et al.*, dass für die Umesterung von Methylacrylat mit 1-Undecanol das Enzym in sieben Reaktionscyclen eingesetzt werden konnte, bevor ein

Aktivitätsverlust eintrat.^[92a] Für das in Tabelle 2 gezeigte Recycling von Novozym[®] 435 zur Umsetzung von *cis*-Diacetat **108** konnte keine Literatur gefunden werden.

2.2.3 Cyclopropanierung und Retroaldol-Lactonisierungskaskade

Für den späteren Aufbau des Guaianolid-Grundgerüsts **96** nach *Reiser et al.* war es notwendig, den enantiomerenreinen Cyclopropylaldehyd **94** aus Furansäuremethylester (**93**) darzustellen. Dazu wurde im ersten Schritt Furansäuremethylester (**93**) (ca. 50 g Maßstab) mit Hilfe des (*R,R*)-Isopropyl-bisoxazolin-Liganden (**110**) und Cu(OTf)₂ mit Diazoessigsäureethylester enantioselectiv zu **109** in etwa 85-90% *ee* cyclopropaniert. Cu²⁺ wurde dabei *in situ* mit Phenylhydrazin zu Cu⁺¹ reduziert. Durch einfache Umkristallisation des Rohproduktes aus *n*-Pentan erhielt man anschließend enantiomerenreines **109** (>99% *ee*) in mäßiger Ausbeute (41%) (Schema 25).^[93]

In Abhängigkeit von der Stereochemie des Bisoxazolin-Liganden sind auf diese Weise beide Enantiomere des cyclopropanierten Furansäuremethylesters **109** zugänglich.^[93e] Der (*R,R*)-Isopropyl-bisoxazolin-Ligand (**110**) selbst kann ausgehend von der unnatürlichen Aminosäure *D*-Valin synthetisiert werden^[94] und ist somit günstiger in der Herstellung als der bei früheren Untersuchungen verwendete *tert*-Butyl-bisoxazolin-Ligand (hier nicht gezeigt), wobei er ähnliche Ergebnisse bei der Cyclopropanierung liefert.^[93e]



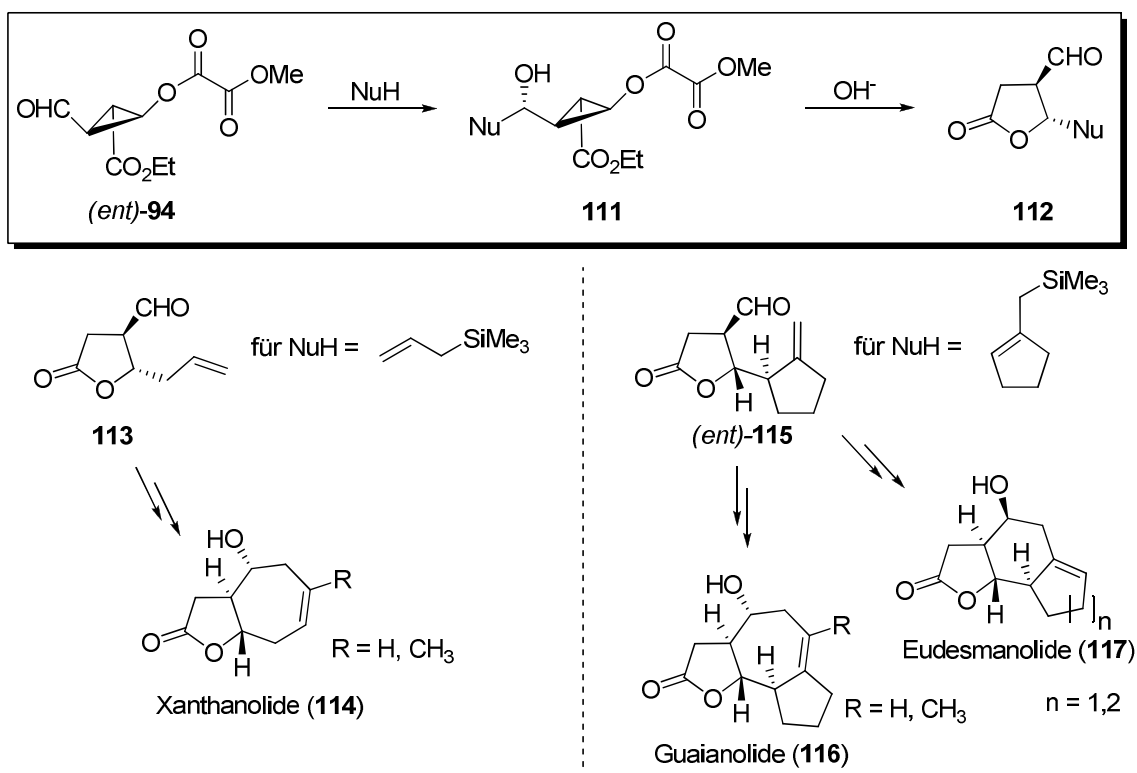
Reagenzien und Bedingungen: a) (i) Diazoessigsäureethylester (1.36 Äquiv.), (*R,R*)-Isopropyl-bisoxazolin-Ligand (**110**) (1 mol%), Cu(OTf)₂ (0.75 mol%), Phenylhydrazin (0.90 mol%), CH₂Cl₂, 0 °C, 14 d; (ii) Umkristallisation aus *n*-Pentan, 41% (>99% *ee*); b) (i) O₃, CH₂Cl₂, -78 °C; (ii) Dimethylsulfid (5.7 Äquiv); -78 °C - RT, über Nacht; (iii) Umkristallisation aus Et₂O, 75%

Schema 25. Asymmetrische Cyclopropanierung von **93** mit nachfolgender Ozonolyse nach *Reiser et al.*.

Die verbliebene C=C Doppelbindung des cyclopropanierten Furansäuremethylesters **109** wurde anschließend durch Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung gespalten, so dass dadurch der Cyclopropylaldehyd **94** entstand. **94** konnte aus Diethylether als weißer Feststoff in guter Ausbeute (75%) umkristallisiert und im Gefrierfach (-35°C) problemlos über ein Jahr aufbewahrt werden.^[76, 93a-d]

In α -Stellung zur Aldehydfunktion in **94** befindet sich ein Stereozentrum, so dass Nucleophile entsprechend dem Felkin-Anh-Modell^[95] daran addieren können. Dies wurde mit einer Reihe von Nucleophilen an (*ent*)-**94** von *Reiser et al.* in früheren Studien eingehend untersucht.^[93a-c]

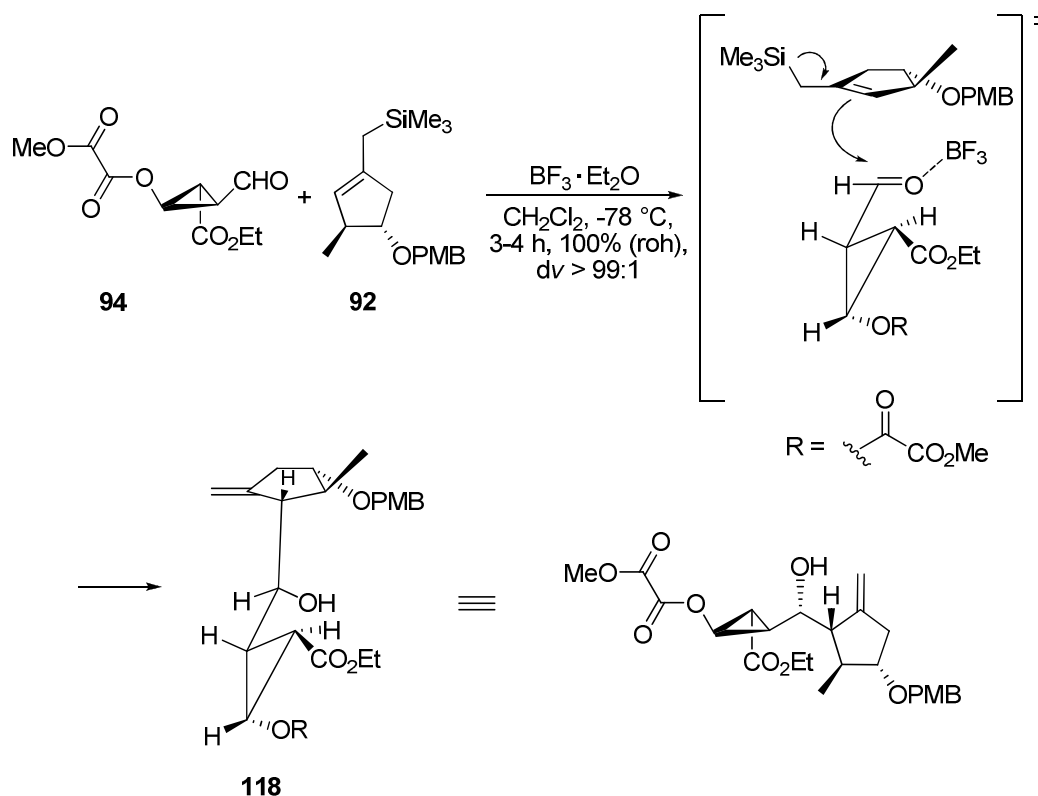
In Schema 26 ist die formale diastereoselektive Addition von Nucleophilen nach dem Felkin-Anh-Modell an (*ent*)-**94** mit einer nachfolgenden Retro-Aldol-Lactonisierung zum Lacton **112** gezeigt. Zwei wichtige auf diese Weise dargestellte Lactone sind **113** und (*ent*)-**115**, für deren Synthese jeweils ein Allylsilan in einer Hosomi-Sakurai-Allylierung^[96] an (*ent*)-**94** hoch diastereoselektiv addierte. **113** wurde benutzt, um daraus den Xanthanolid-Grundkörper **114** aufzubauen und aus (*ent*)-**115** wurde der Grundkörper von Guaianoliden **116** und Eudesmanoliden **117** synthetisiert.^[70]



Schema 26. Addition von Nucleophilen an (*ent*)-**94** mit nachfolgender Retro-Aldol-Lactonisierungskaskade nach *Reiser et al.*^[70]

Diese in Schema 26 gezeigte Synthesestrategie zur Synthese von γ -Butyrolactonen bildet bis heute die Grundlage für viele weitere wissenschaftliche Arbeiten v.a. im Bereich der Naturstoffsynthese in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Oliver Reiser.

In der Dissertation von W. B. Jeong wurde unter anderem die Addition von chiralen Allylsilanen an den Cyclopropylaldehyd **94** untersucht.^[75] Da hierbei ein chirales Reagenz (das Allylsilan) an ein chirales Substrat (der Cyclopropylaldehyd) angreift, gibt es, wie W. B. Jeong zeigen konnte, einen „*matched case*“ und drei „*mismatched cases*“ für den offenen Übergangszustand der Sakurai-Allylierung in Abhängigkeit von den jeweiligen stereochemischen Gegebenheiten. Bei der Allylierung des Cyclopropylaldehyds **94** mit dem Allylsilan **92** wird zuerst der Aldehyd mit der Lewis-Säure BF_3 aktiviert, so dass sich das Allylsilan über den in Schema 27 gezeigten Übergangszustand an die Aldehydfunktion addieren kann. Bei Betrachtung des Felkin-Anh-Übergangszustandes wird die Notwendigkeit der vorhandenen Stereochemie im Allylsilan **92** deutlich: Sowohl die PMB-Gruppe als auch die Methylgruppe zeigen nicht in Richtung des Aldehyds, so dass das Allylsilan in der gezeigten Form ungehindert an den Aldehyd addieren und sich so das Addukt **118** bilden kann.^[75]



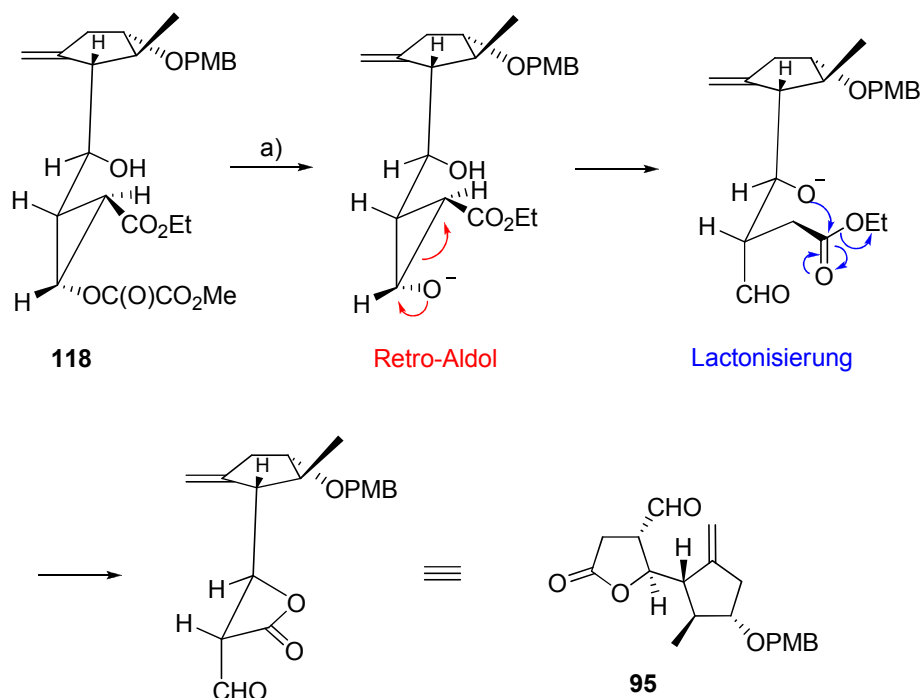
Schema 27. Sakurai-Allylierung („*matched case*“) des Aldehyds **94** mit dem Allylsilan **92**.^[28,71,75]

Würde sich das Allylsilan dem Aldehyd anders nähern so käme es zu einer räumlichen ungünstigen Wechselwirkung zwischen der Cyclopropyl-Einheit und dem Methylrest des

Allylsilans. Läge hingegen die Aldehydfunktion um 180° gedreht vor und der Cyclopropylrest bliebe unverändert, so entspräche das dem ungünstigen *anti*-Felkin-Anh-Übergangszustand (beides hier nicht gezeigt; für diese und nähere Betrachtungen siehe die Dissertation von W. B. Jeong^[75])

Das Produkt **118** wird somit hoch diastereoselektiv aufgrund der stereochemischen Anpassung von **92** und **94** über einen offenen Übergangszustand in sehr guter Ausbeute (100% Rohausbeute) erhalten. Wegen der Instabilität von **118** wurde es ohne weitere Aufreinigung in einer anschließenden Retro-Aldol-Lactonisierungskaskade umgesetzt.

Dazu wurde das Rohprodukt **118** in Methanol gelöst und mit Bariumhydroxid als Base bei 0°C versetzt. In einem ersten Schritt wird der Oxalsäureester in **118** basisch gespalten, so dass ein Alkoholat zurückbleibt. Dieses geht mit der vicinalen Ethylester-Gruppe eine Retroaldol-Reaktion ein, so dass es zur Öffnung des Cyclopropan-Ringes und zur Bildung der Aldehydfunktion kommt. Nach einer einfachen Umprotonierung mit der freien OH-Gruppe greift diese den Ethylester nucleophil an und bildet den entsprechenden γ -Butyrolacton-Aldehyd **95** in sehr guter Ausbeute über zwei Stufen (62%) und Diastereoselektivität ($dv > 99:1$) (Schema 28).



Reagenzien und Bedingungen: a) $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (0.65 Äquiv.), MeOH, 0°C , 4-5 h, 62% (über zwei Stufen), $dv > 99:1$

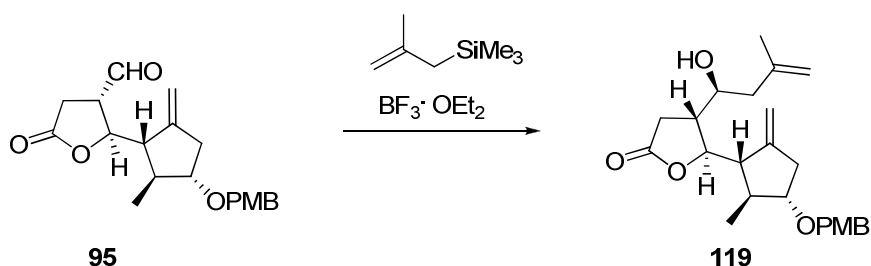
Schema 28. Retroaldol-Lactonisierungskaskade zur Synthese von **95**.^[28,71,75]

2.2.4 Aufbau des Guaianolid-7-Ringes

2.2.4.1 Allylierung

In dem Lacton-Aldehyd **95** sind bereits zwei 5-Ringe mit der benötigten Stereochemie vorhanden, so dass zum Aufbau des Guaianolid-Grundgerüsts noch der 7-Ring fehlt. Dieser kann in einer bereits von *Reiser et al.* entwickelten dreistufigen Sequenz aufgebaut werden.

Im ersten Schritt wurde dabei eine mit der Lewis-Säure BF_3 katalysierte Sakurai-Allylierung^[96] zwischen der Aldehydfunktion in **95** und Methallyltrimethylsilan durchgeführt (Schema 29). Diese Allylierung unterliegt nach dem Felkin-Anh-Modell^[95] wiederum der Substratkontrolle wegen des Stereozentrums, das sich in α -Stellung zum Aldehyd in **95** befindet, so dass der Homoallalkohol **119** in 90% Ausbeute mit einem guten Diastereomerenverhältnis $dv = 75:25$ erhalten werden konnte.¹⁹



Reagenzien und Bedingungen: Methallyltrimethylsilan (1.5 Äquiv.), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.07 Äquiv.), CH_2Cl_2 , -78°C , über Nacht, 90%, $dv = 75:25$

Schema 29. Sakurai-Allylierung von **95** mit Methallyltrimethylsilan und BF_3 als Lewis-Säure.^[28,71]

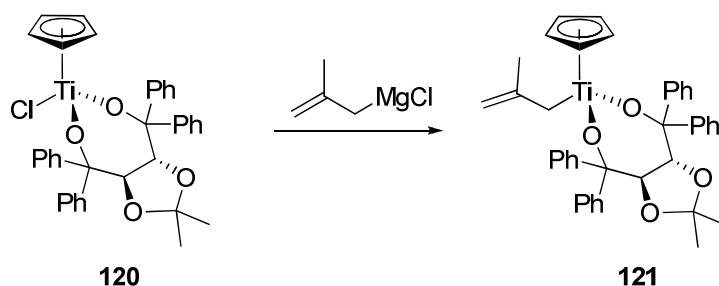
In der Arbeitsgruppe von *Reiser et al.* wurden solche Allylierungen an chiralen Lacton-Aldehyd-Derivaten wie **95** in den letzten Jahren eingehend untersucht. Neben der in Schema 29 gezeigten Sakurai-Allylierung mit Methallyltrimethylsilan und BF_3 als Lewis-Säure gab es erfolgreiche Versuche zur Allylierung mit chiralen Allylboran-Reagenzien,^[97] mit chiralen Silacyclen^[97] und mit Allyl-Zinnverbindungen (mit Zusatz von chiralen Komplexen^[97] oder durch Aktivierung des Aldehyds durch eine Lewis-Säure^[98]). Ein guter Überblick darüber ist in der Dissertation von M. Schanderl zu finden.^[98]

Eine weitere Möglichkeit, um Aldehyde zu allylieren ist die reagenzkontrollierte Allylierung mit auf CpTi-TADDOL basierten Reagenzien nach *Hafner und Duthaler et al.*^[100, 101] Diese Variante der Allylierung von Lacton-Aldehyden wurde in der Gruppe von Prof. Reiser zuerst

¹⁹ In den Arbeiten von S. Kalidindi zur Totalsynthese von ArgabinTM (**17**) wurde für die gleiche Sakurai-Allylierung unter identischen Bedingungen ein etwas besseres Diastereomerenverhältnis $dv = 80:20$ bei einer etwas geringeren Ausbeute von 70% erhalten.^[28,71]

von M. Schanderl^[98] und auch bereits am Lactonaldehyd **95** von S. Kalidindi^[71] und S. Mathai^[99] durchgeführt.

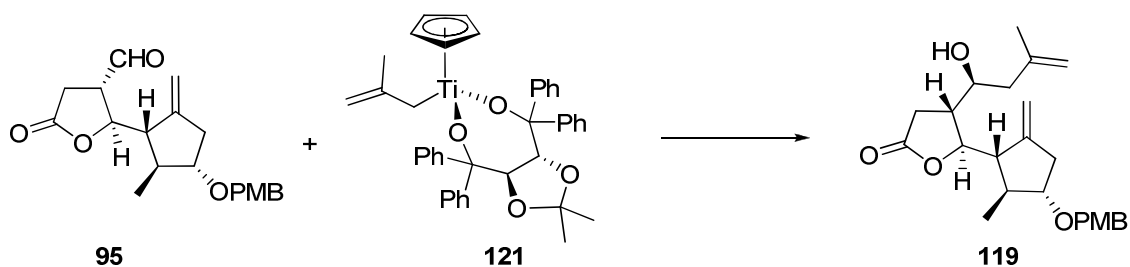
Das dazu benötigte Cp-Ti-(*R,R*)-TADDOL Reagenz **120** wurde aus CpTiCl₃ und (*R,R*)-TADDOL hergestellt.^[100] Das (*R,R*)-TADDOL selbst konnte in nur zwei Stufen aus dem entsprechenden Weinsäureethylester hergestellt werden (beide Synthesen hier nicht gezeigt).^[102]



Reagenzien und Bedingungen: **120** (1.5 Äquiv.), Methallylmagnesiumchlorid in THF (1.3 Äquiv.), Et₂O/THF, 0 °C, 2 h (die Äquivalentmengen beziehen sich auf die nachfolgende in Schema 31 gezeigte Methallylierung)

Schema 30. Herstellung des Methallyl-Cp-Ti-(*R,R*)-TADDOL-Reagenzes **121**.

Das zur Allylierung benötigte Methallyl-Cp-Ti-(*R,R*)-TADDOL-Reagenz **121** wurde nach Literaturvorschrift^[100,101] aus dem lagerstabilen **120** und dem entsprechenden Methallyl-Grignard-Reagenz *in situ* synthetisiert (Schema 30). Dabei greift das Grignard-Reagenz nucleophil am Ti-Zentrum an und substituiert das Chlor-Anion unter Bildung von **121**. Das Edukt **120** wurde in leichtem Überschuss eingesetzt, um sicherzustellen, dass das Grignard Reagenz vollständig abreagiert und so bei der nachfolgenden Allylierungsreaktion an **95** kein Grignard-Reagenz an den Aldehyd oder das Lacton addieren kann.



Reagenzien und Bedingungen: **121** (1.3 Äquiv.), Et₂O/THF, -78 °C, über Nacht, 92% (*dv* = 95:5)

Schema 31. Reagenzkontrollierte Methallylierung des Aldehyds **95** mit dem Methallyl-Cp-Ti-(*R,R*)-TADDOL-Reagenz **121**.

Nach der *in situ* Darstellung von **121** wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ Lactonaldehyd **95** zugegeben und über Nacht gerührt. Dabei konnte nach Aufarbeitung der Homoallylkohol **119** in einer sehr guten Ausbeute von 92% und einem Diastereomerenverhältnis von $dv = 95:5$ gewonnen werden (Schema 31).

Nach *Hafner und Duthaler et al.*^[100c] findet die reagenzkontrollierte Allylierung über einen sechsgliedrigen sesselförmigen Übergangszustand statt, in dem Titan an die Carbonylfunktion koordiniert und so als Lewis-Säure wirkt (Abbildung 14). Dadurch wird die Carbonylfunktion aktiviert und begünstigt so die hoch diastereoselektive Allylierung unter Bildung des entsprechenden Homoallylkohols.

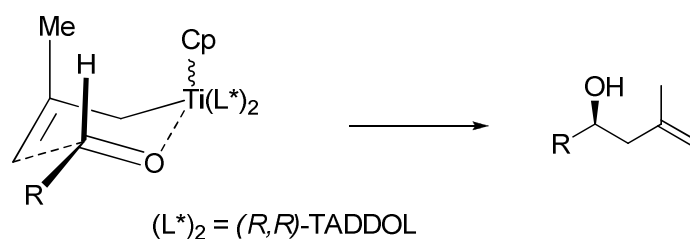


Abbildung 14. Übergangszustand der Cp-Ti-(*R,R*)-TADDOL vermittelten Allylierung nach *Hafner und Duthaler et al.*^[verändert nach 100c]

Insgesamt betrachtet lieferten die Sakurai-Allylierung mit Methallyltrimethylsilan (Schema 29) und die Methallylierung mit dem entsprechenden Cp-Ti-TADDOL-Reagenz **120** (Schema 30 und Schema 31) ähnliche Ausbeuten, wobei letztere ein deutlich besseres Diastereomerenverhältnis ergab.

Dies lässt sich dadurch erklären, dass bei der Sakurai-Allylierung die asymmetrische Induktion einzig und allein substratkontrolliert ist, während die Allylierung mit **121** sowohl substrat- als auch reagenzkontrolliert ist, indem Substrat und Reagenz dieselbe Stereochemie an der neu entstehenden Alkoholfunktion induzieren („doppelte Stereodifferenzierung, matched Paar“^[103]).

Eine einfache Sakurai-Allylierung mit Methallyltrimethylsilan unter Lewis-Säure-Katalyse verläuft hingegen über einen offenen Übergangszustand, so dass die asymmetrische Induktion nur durch das Substrat erfolgt (für einen offenen Übergangszustand siehe Schema 27).

2.2.4.2 Ringschluss-Metathese

Die Metathese-Reaktion ist mittlerweile eine der bedeutendsten Reaktionen in der organischen Chemie, was sich auch in der großen Anzahl an Übersichtsartikeln^[104] in diesem Gebiet spiegelt. Für ihre Entwicklung wurde im Jahr 2005 der Chemie-Nobelpreis an *Yves Chauvin*, *Robert H. Grubbs* und *Richard R. Schrock* verliehen. Das Nobelpreis-Komitee bezeichnete in ihrer Pressemitteilung zur Nobelpreisverleihung am 5. Oktober 2005 die Metathese als „a change-your-partners dance“^[105], womit gemeint ist, dass bei der Metathese zwei Alkene („zwei Tanzpaare“) formal gespalten werden und sich zwei neue Alkene („zwei neue Tanzpaare“) bilden. Es handelt sich somit um den Austausch von Alkylideneinheiten zwischen zwei Alkenen (Schema 32).



Schema 32. Einfache Darstellung der Metathese.^[104a]

Richard R. Schrock ist bekannt für seine bahnbrechenden Arbeiten auf dem Gebiet der Wolfram- und Molybdän-basierten Metathese-Katalysatoren, während *Robert H. Grubbs* große Bedeutung in der Fachwelt durch seine Ruthenium-basierten Metathese-Katalysatoren erlangte. In Abbildung 15 sind der Molybdän-basierte Katalysator **122**^[104g, 106] und die beiden Ruthenium-basierten Katalysatoren „Grubbs I“ (**123**)^[107] (Grubbs-Katalysator der 1. Generation) und „Grubbs II“ (**124**)^[108] (Grubbs-Katalysator der 2. Generation) gezeigt, die alle drei käuflich sind. Der von *Schrock et al.* entwickelte Katalysator **122** ist zwar ein sehr aktiver Metathese-Katalysator, aber seine Anwendung in der organischen Chemie wird durch seine hohe Empfindlichkeit gegenüber Feuchtigkeit und Sauerstoff stark eingeschränkt. Die von *Grubbs et al.* entwickelten Katalysatoren **123** und **124** hingegen sind sowohl weniger empfindlich gegenüber Feuchtigkeit und Sauerstoff als auch toleranter gegenüber diversen funktionellen Gruppen und werden daher bevorzugt eingesetzt, wenngleich sie auch die hohe Metathese-Aktivität von **122** nicht ganz erreichen. Der Grubbs II Katalysator (**124**) ist thermisch stabiler und zeigt eine höhere Aktivität als der Grubbs I Katalysator (**123**). Bei sehr einfachen Substraten kommt häufig der Grubbs I Katalysator (**123**) wegen seines deutlich günstigeren Preises zum Einsatz, während man sich bei schwierigeren Substraten oftmals des Grubbs II Katalysators (**124**) wegen seiner höheren Aktivität bedient.^[104]

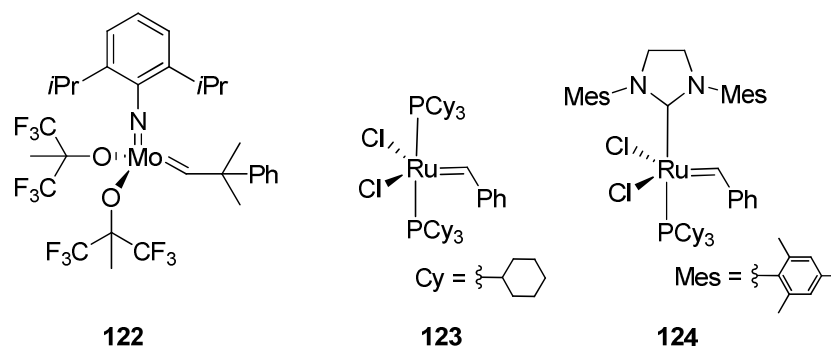
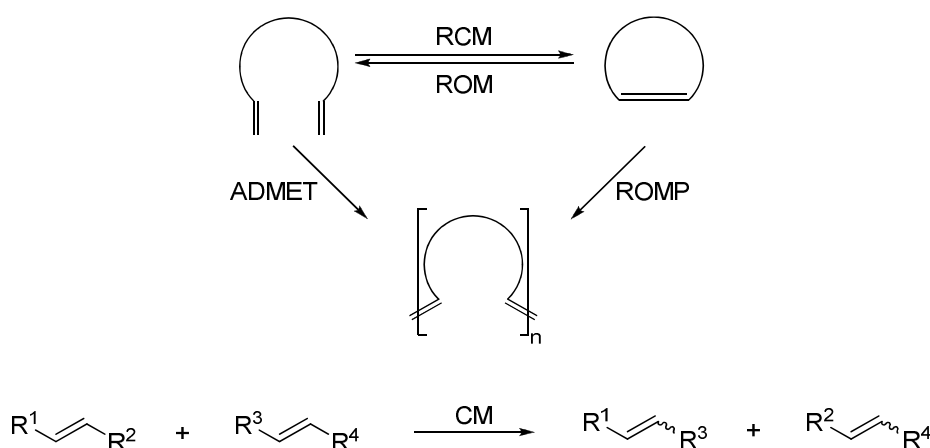


Abbildung 15. Bekannte Metathese-Katalysatoren.

Zu den bedeutendsten Metathese-Reaktionen zählen die in Schema 33 gezeigte Ringschluss-Metathese (engl. „ring closing metathesis“, RCM), die Ringöffnungs-Metathese (engl. „ring opening metathesis“ ROM), die Ringöffnungs-Polymerisierungs-Metathese (engl. „ring opening metathesis polymerization“, ROMP), die Polymerisations-Metathese aus acyclischen Dienen (engl. „acyclic diene-metathesis polymerization“, ADMET) und die Kreuz-Metathese (engl. „cross metathesis“, CM).^[104]



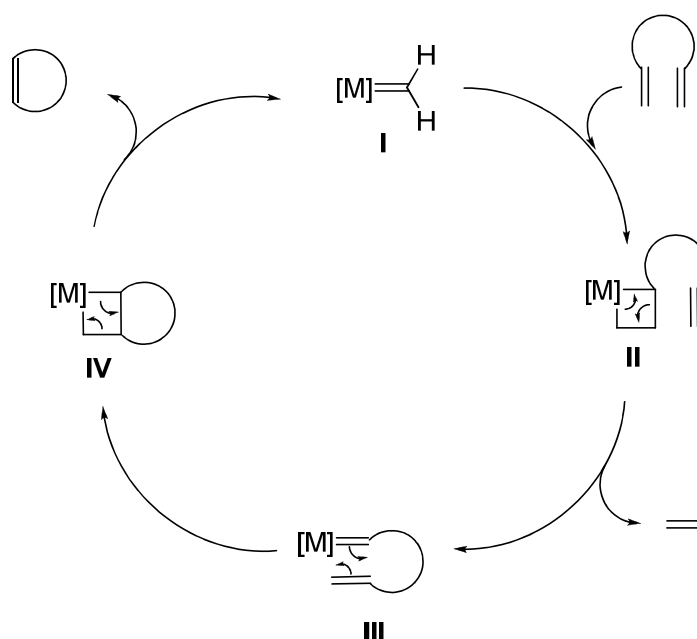
Schema 33. Die bekanntesten Metathese Reaktionen im Überblick.^[nach 104b]

Der heute anerkannte Mechanismus der Metathese verläuft über reversible [2+2] Cycloadditions-Schritte mit Metallcarbenen.^[104a] Die dabei entstehenden Metallcyclobutane, deren Existenz schon 1971 von *Hérisson und Chauvin*^[109] postuliert wurde, können dabei als Schlüsselintermediate betrachtet werden.

Im in Schema 34 gezeigten allgemeinen Ringschluss-Metathese-Cyclus zwischen zwei acyclischen endständigen Olefinen bildet der Metathese-Katalysator **I** in einer [2+2]-Cycloaddition mit dem Olefin das Metallcyclobutan **II**, welches in einer [2+2]-Cycloreversion unter Abspaltung von Ethylen in **III** übergeht. Nach einer erneuten [2+2]-Cycloaddition mit dem zweiten endständigen Olefin entsteht das Metallcyclobutan **IV**,

welches wiederum eine [2+2]-Cycloreversion eingeht. Dabei bildet sich das Cycloalken als Produkt des Metathese-Cyclus und der Katalysator **I** wird zurückgebildet und kann so einen neuen Cyclus starten.^[97, 104a]

Nach diesem allgemeinen Mechanismus verlaufen auch alle anderen in Schema 33 gezeigten Metathese-Reaktionen zwischen zwei Olefinen. Zu beachten ist hierbei, dass alle Metathese-Schritte reversibel sind und somit ein Gleichgewicht vorliegt. Im Falle der Ringschluss-Metathese wird das Gleichgewicht auf die Seite des Cycloolefins durch das aus der Reaktion entweichende Ethylen verschoben.^[104a]



Schema 34. Ringschluss-Metathese-Cyclus.^[nach 104a] ([M]=CH₂ ist ein vereinfachter ohne Liganden dargestellter Metathese-Katalysator mit dem Metall M)

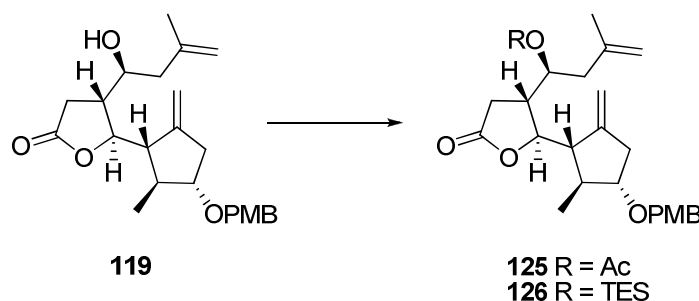
Zum Aufbau des benötigten Guaianolid-Grundgerüsts wurde mit der Verbindung **119**, in dem zwei *exo*-Methylengruppen vorhanden sind, ein hervorragender Vorläufer synthetisiert, um den verbleibenden 7-Ring über Ringschluss-Metathese mit den beiden *exo*-Methylengruppen zu schließen.

Wie sich aber bereits in früheren Untersuchungen in der Gruppe von Prof. Reiser gezeigt hat, ist die Ringschlussmetathese an Substraten wie **119** mit einer freien OH-Gruppe nicht möglich.^[97] Als geeignete Schutzgruppen haben sich die Acetat-Schutzgruppe und die Triethylsilyl-Schutzgruppe in unserer Gruppe etabliert, da sie sehr leicht einzuführen sind, sich als stabil während der Ringschluss-Metathese erwiesen haben und auch leicht wieder abzuspalten sind.^[71,75,76,97,98] Eine Trimethylsilyl-Schutzgruppe erwies sich an solchen Substraten als nicht stabil bei der nachfolgenden Ringschluss-Metathese, und eine

entsprechende Imidazolcarbothionsäure führte lediglich zu nicht identifizierbaren Produkten.^[97]

Die Schützung der freien OH-Gruppe in **119** als Acetat unter Standardbedingungen mit Essigsäureanhydrid, Triethylamin als Base und katalytischen Mengen an 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) lieferte das Produkt **125** nach nur 80 Minuten Reaktionszeit in einer sehr guten Ausbeute von 93%.^[71] Analog verlief die Schützung als Triethylsilylether mit einer sehr guten Ausbeute von 91%, wobei die Reaktionszeit von zwei Tagen hierbei beträchtlich länger ist (Tabelle 3).^[98, 99]

Tabelle 3. Schützung der freien OH-Gruppe für die darauffolgende Ringschluss-Metathese.



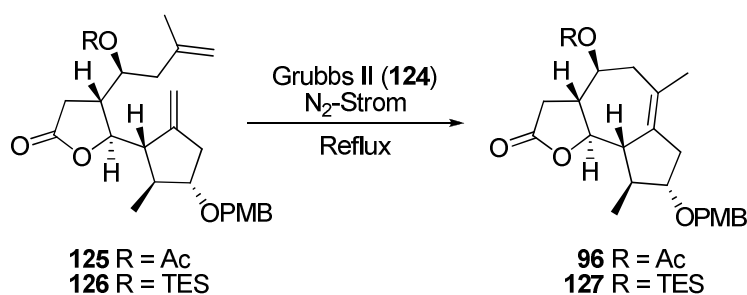
Eintrag	R	Reagenzien und Bedingungen	Ausbeute
1	Ac	Ac ₂ O (2 Äquiv.), NEt ₃ (2.5 Äquiv.), DMAP (0.1 Äquiv.), CH ₂ Cl ₂ , 0 °C - RT, 80 min	93%
2	TES	TESCl (1.7 Äquiv.), NEt ₃ (2.0 Äquiv.), CH ₂ Cl ₂ , RT, 2d	91%

Mit den beiden Substraten **125** und **126** konnte die nachfolgende Ringschluss-Metathese durchgeführt werden. Generell stellt der Aufbau von tetrasubstituierten Alkenen über Ringschluss-Metathese wegen des sterischen Anspruchs der Substituenten eine große Herausforderung dar, so dass geeignete aktive Katalysatoren als auch geeignete Reaktionsbedingungen gewählt werden müssen.^[110]

Für die in unserer Gruppe verwendeten Substrate zum Aufbau von Guaianolid-Grundgerüsten mit einer vierfach substituierten Doppelbindung wurden optimierte Reaktionsbedingungen bereits ermittelt. Dabei hat es sich als erfolgreich erwiesen, den Grubbs II – Katalysator (**124**) zu verwenden und die benötigte Katalysatormenge unter Refluxbedingungen in Toluol portionsweise zuzugeben, während ein konstanter Strom von trockenem Stickstoff oder Argon über einen Teflonschlauch durch die Reaktionslösung geleitet wird. Damit wird das

entstehende Ethylengas aus der Reaktion verdrängt und dadurch das Gleichgewicht auf die Produktseite verschoben. Die portionsweise Zugabe des Katalysators ist notwendig, da dieser bei Refluxbedingungen langsam zersetzt wird und daher frischer Katalysator zugegeben werden muss. Die Ringschluss-Metathese kann sowohl unter konventionellen Bedingungen (Heizen mit einem Ölbad) oder mit einer Mikrowelle durchgeführt werden. Die Durchführung mit der Mikrowelle liefert zwar ähnliche Ausbeuten wie die konventionelle Methode bei deutlich kürzerer Reaktionszeit, ist aber nur mit kleinen Mengen an Substrat durchführbar, da die Größe des Reaktionsgefäßes in der Mikrowelle nicht beliebig groß sein kann.^[71,75,76,97,111]

Tabelle 4. Ringschlussmetathese von **125** und **126** mit Grubbs-II (**124**).



Eintrag	Substrat	Grubbs II	Lösungsmittel	Zeit	Produkt	Ausbeute
1	125	15 mol% (3 x 5 mol%)	Toluol	1 d	96	93%
2	125	12 mol% (4 x 3 mol%)	Octafluortoluol	1 d	96	90%
3	126	24 mol% (8 x 3 mol%)	Octafluortoluol	1 d	127	93%

Die Ringschlussmetathese konnte mit dem Acetat-geschützten Substrat **125** in Toluol in sehr guter Ausbeute von 93% durchgeführt werden, wobei insgesamt 15 mol% an Grubbs-II (**124**) Katalysator nötig waren, die portionsweise, dreimal zu je 5 mol% zugegeben wurden (Tabelle 4, Eintrag 1). *Grela et al.* stellten fest, dass durch die Verwendung von perfluorierten Lösungsmitteln unter sonst gleichen Bedingungen bei Metathese-Reaktionen deutlich höhere Ausbeuten erzielt werden können,^[112] was in der Arbeitsgruppe von Prof. Reiser schon in der Dissertation von M. Schanderl untersucht wurde.^[98] Durch die Verwendung von Octafluortoluol als Lösungsmittel konnte die benötigte Menge an Grubbs-II-Katalysator (**124**)

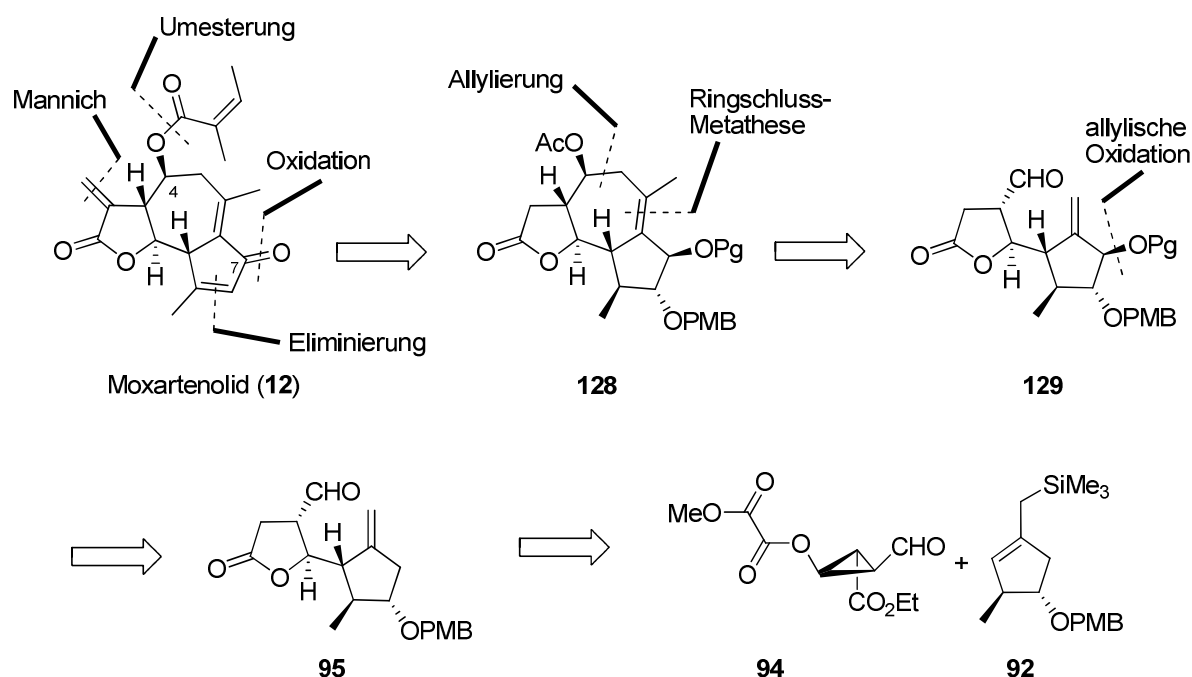
auf 12 mol% reduziert werden, wobei die Ausbeute mit 90% in etwa gleich blieb (Eintrag 2). Mit dem TES-geschützten Substrat (**126**) wurden für die Ringschlussmetathese mit Toluol als Lösungsmittel große Mengen an Grubbs-II-Katalysator (**124**) benötigt. Selbst nach Einsatz von 25-30 mol% an Grubbs-II-Katalysator (**124**) wurde oftmals noch eine nicht trennbare Edukt/Produkt-Mischung erhalten, so dass die Mischung nochmals umgesetzt werden musste. Sogar mit Oktafluortoluol als Lösungsmittel wurden 24 mol% an Grubbs-II-Katalysator (**124**) benötigt, um das Edukt vollständig umzusetzen, wobei dabei aber auch eine sehr gute Ausbeute von 93% erreicht werden konnte (Eintrag 3). Von ähnlichen Schwierigkeiten bei der Ringschlussmetathese von **126** wurde bereits von S. Mathai berichtet.^[99]

2.3 Untersuchungen zur Synthese von Moxartenolid

2.3.1 Allylische Oxidationen

Wie eben in Abschnitt 2.2 beschrieben, wurde in unserer Gruppe eine asymmetrische Synthesestrategie entwickelt, um Guaianolid-Grundgerüste mit der richtigen Stereochemie an den Annelierungspunkten der 5,7,5-Ringe zu synthetisieren. Diese Strategie wurde bereits für die Totalsynthese von ArglabinTM (**17**) verwendet^[28] und sollte auch für die Totalsynthese von Moxartenolid (**12**) benutzt werden.

Es wurde geplant, die *exo*-Methlyengruppe analog der ArglabinTM (**17**)-Synthese über eine Mannich-Reaktion einzuführen, die Angelat-Seitenkette über eine Umesterung und die Doppelbindung im 5-Ring über eine einfache Eliminierung. Hierbei ist zu beachten, dass auch das Stereozentrum am C-4 Atom bereits durch die in der Gruppe von Prof. Reiser entwickelte Synthesestrategie richtig gesetzt ist. Die Ketogruppe des Dienon-Systems von Moxartenolid (**12**) sollte an der C-7-Position über eine allylische Oxidation zur OH-Gruppe mit späterer Oxidation zur Ketogruppe installiert werden (Schema 35).

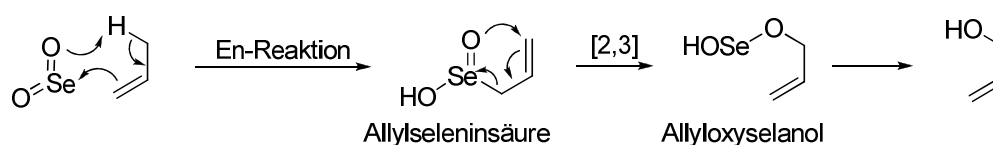


Schema 35. Retrosynthese von Moxartenolid (**12**) mit allylischer Oxidation. (Pg = Protecting group, Schutzgruppe)

Ausgehend von früheren Untersuchungen zur Totalsynthese von Moxartenolid (**12**) von S. Kalidindi in unserer Gruppe,^[71] sollte die allylische Oxidation am Lactonaldehyd **95** erfolgen und nicht am vollendeten Guaianolid-Grundgerüst **96**. Im Lactonaldehyd **95** sind nur zwei

allylische Positionen (ein sekundäres und ein tertiäres C-Atom) und eine benzyllische Position vorhanden, während am fertigen Guaianolid-Grundgerüst **96** vier allylische Positionen (ein primäres, zwei sekundäre und ein tertiäres C-Atom) neben einer benzyllischen Position vorliegen.

Die wohl bekannteste Methode, um allylische C-H Bindungen zu oxidieren, ist zweifellos die Oxidation mit Selendioxid.^[113] Der heute anerkannte Mechanismus verläuft über zwei pericyclische Reaktionen.^[113, 114] Zuerst findet unter Ausbildung einer Allylseleninsäure eine En-Reaktion zwischen dem Allylsystem und Selendioxid statt. Die Allylseleninsäure geht danach eine [2,3]-sigmatrope Umlagerung ein, wodurch ein Allyloxyselanol entsteht. Aus diesem bildet sich nach Hydrolyse der Se-O Bindung der entsprechende Allylalkohol (Schema 36).



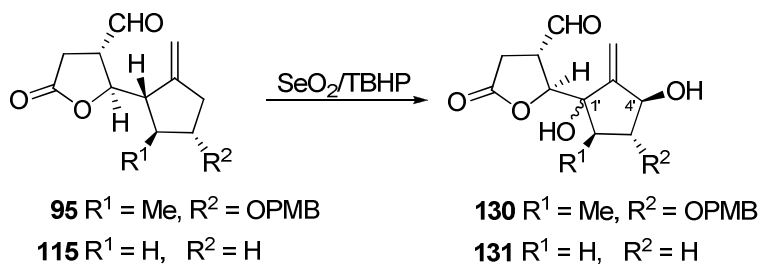
Schema 36. Mechanismus der allylischen Oxidation mit Selendioxid.^[113a]

Ein Nachteil bei der allylischen Oxidation mit Selendioxid ist der Einsatz stöchiometrischer Mengen oder eines Überschusses an toxischem Selendioxid, dessen Abtrennung bei der Aufarbeitung und die Entstehung von elementarem Selen und Selenhaltigen-Nebenprodukten (wie etwa toxische Organoselenverbindungen). Bei wenig aktiven Olefinen sind zudem oftmals Refluxbedingungen notwendig, was die Entstehung von weiteren Nebenprodukten (z.B. durch Dehydratisierung) begünstigt.^[113]

Von *Sharpless et al.*^[115] wurde daher bereits 1977 ein Oxidations-System bestehend aus Selendioxid und *tert*-Butylhydroperoxid (SeO_2/TBHP) entwickelt, das den genannten Problemen Rechnung trägt und heute immer noch breite Anwendung in der Organischen Synthese findet.^[116] In dem SeO_2/TBHP System fungiert TBHP als Re-Oxidationsmittel, welches bereits reagiertes und damit reduziertes Selen zum Selendioxid zurückoxidiert. Mit diesem neuen System gelang es, reaktive Substrate mit katalytischen Mengen an SeO_2 und stöchiometrischen Mengen bzw. einem Überschuss an TBHP zu oxidieren, während hingegen für wenig reaktive Substrate 0.5-1 Äquivalente an SeO_2 mit einem Überschuss an TBHP nötig waren. Der größte Vorteil des SeO_2/TBHP -Systems besteht darin, dass die allylischen Oxidationen bei Raumtemperatur (selbst für sehr unreaktive Substrate) und damit bei sehr milden Bedingungen durchgeführt werden können. Dies verringert die Entstehung von Nebenprodukten und die Ausbeuten mit dem SeO_2/TBHP -System sind im Vergleich zur

konventionellen alleinigen Verwendung von SeO_2 meist besser. Weiterhin liefert das Sharpless-System wegen seiner milden Bedingungen weniger Selen-Nebenprodukte, was die Aufarbeitung und Aufreinigung erleichtert.^[113,115]

Tabelle 5. Allylische Oxidationen mit dem *Sharpless*-System SeO_2 /TBHP.



Eintrag	R^1	R^2	SeO_2 [Äquiv.]	TBHP [Äquiv.]	LM	Temp	Zeit [h]	Ausbeute ^{a)} [%]
1	Me	OPMB	0.5	2	CH_2Cl_2	RT	44	23 (55 ^{b)})
2	Me	OPMB	0.5	0.5	CH_2Cl_2	RT	18	0
3	Me	OPMB	0.5	2	CHCl_3	RT	1.5	37
4	H	H	0.5	2	CH_2Cl_2	RT	39	0

a) Isolierte Ausbeuten; b) Ausbeute von S. Kalidindi^[71]

Aufgrund der in der Literatur geschilderten Vorteile des SeO_2 /TBHP-Systems gegenüber der konventionellen SeO_2 -Oxidation wurde zuerst dieses System für die allylische Oxidation an Lactonaldehyd **95** getestet. Unter Standardbedingungen mit 0.5 Äquiv. SeO_2 und 2 Äquiv. TBHP (Tabelle 5, Eintrag 1) wurde allerdings nicht das gewünschte monohydroxylierte Produkt **132** erhalten, sondern das dihydroxylierte Produkt **130** in geringer Ausbeute von 23%. Diese Reaktion wurde auch schon von S. Kalidindi im Rahmen seiner Dissertation zur Totalsynthese von Moxartenolid (**12**) durchgeführt, wobei S. Kalidindi für diese Reaktion eine Ausbeute von 55% erhielt.^[71] Aufgrund dessen wurde die Menge an TBHP von 2 Äquiv. auf 0.5 Äquiv. reduziert, was zusammen mit den vorhandenen 0.5 Äquiv. SeO_2 genau 1 Äquiv. an SeO_2 entspräche. Damit wurde zwar innerhalb von 18 h Lactonaldehyd **95** vollständig umgesetzt, aber es konnte kein Produkt isoliert werden (Eintrag 2). Ein Wechsel des Lösungsmittels von Dichlormethan auf Chloroform^[117] unter Standardbedingungen lieferte in deutlich geringerer Zeit (1.5 h) das dihydroxylierte Produkt **130** in etwas besserer Ausbeute (37%), aber es konnte wiederum kein monohydroxyliertes Produkt **132** isoliert

werden (Eintrag 3). Mit dem einfachen Lactonaldehyd **115**, welcher am Cyclopentan-Ring keine Methylgruppe und OPMB-Gruppe besitzt, konnte hingegen unter Standardbedingungen kein Produkt isoliert werden (Eintrag 4).

Nachdem die Versuche zur selektiven allylischen Oxidation mit dem Sharpless-System nicht zum Erfolg geführt hatten, wurde versucht, die allylische Oxidation mit der konventionellen SeO_2 -Oxidation durchzuführen. Bei den Versuchen wurde bewusst nur ein Äquivalent an Selendioxid eingesetzt, um eine doppelte Dihydroxylierung zu verhindern.

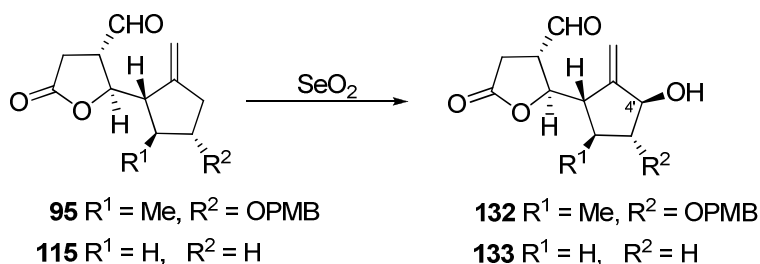
Unter Standardbedingungen^[113] (SeO_2 in Dioxan) erfolgte dabei selbst schon bei Raumtemperatur eine Zersetzung des Lactonaldehyds (Tabelle 6, Eintrag 1). Beim Wechsel des Lösungsmittels von Dioxan auf Ethanol konnte hingegen selbst nach 52 h kein vollständiger Umsatz beobachtet werden, wobei das gewünschte Produkt **132** diastereomerenrein in geringer Ausbeute von 21% isoliert werden konnte (Eintrag 2). Unter Refluxbedingungen in Ethanol bzw. Methanol wurde zwar innerhalb etwa 15-21 h ein vollständiger Umsatz beobachtet, aber das gewünschte Produkt **132** wurde nur in einer Ausbeute von 10-40% bzw. 23-38% isoliert (Einträge 3 und 4). Die Ausbeute nahm dabei erstaunlicherweise mit steigender Menge des Substrates **95** bei sonst gleichen Reaktionsparametern ab (Tabelle 6, Fußnoten b) und c)).

Ein weiterer Wechsel auf die Lösungsmittel MeOH/ H_2O (3:1) und Acetonitril führte hingegen wieder zur Zersetzung des Substrates (Einträge 5 und 6). Wie auch schon bei Verwendung des *Sharpless*-Systems konnte für die beabsichtigte allylische Oxidation des einfacheren Substrates **115** unter den sonst mäßig erfolgreichen Bedingungen (Ethanol, Reflux) kein Produkt **133** isoliert werden (Eintrag 7).

Das Produkt **132** wurde diastereomerenrein erhalten, wobei die OH-Gruppe während der Oxidation an der C-4' Position in β -Stellung gelenkt wurde, was auf eine Abschirmung der α -Seite durch die sterisch anspruchsvolle PMB-Gruppe schließen lässt. Als Schwierigkeit erwies sich bei der Reaktionsdurchführung, dass die Oxidationsreaktionen keine „sauberen“ Reaktionen waren, was anhand der Dünnschichtchromatographien deutlich zu erkennen war und vermutlich auf Zersetzungsprodukte zurückzuführen ist. Zudem erwies sich das Produkt **132** als nicht sehr stabil auf Kieselgel während der Aufreinigung. Chromatographische Aufreinigungen mit neutralem Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe I und II) als stationäre Phase brachten hier ebenfalls keine Verbesserung.

Bei weiteren Oxidationsexperimenten an Substrat **95** mit dem White-Katalysator^[118] oder einem Harnstoffperoxid/SeO₂-System^[119] wurde das gewünschte Produkt **132** nicht erhalten (hier nicht gezeigt).

Tabelle 6. Allylische Oxidationen mit Selendioxid.



Eintrag	R ¹	R ²	SeO ₂ [Äquiv.]	LM	Temp	Zeit [h]	Ausbeute [%]
1	Me	OPMB	1	Dioxan	RT	15	Zersetzung
2	Me	OPMB	1	Ethanol	RT	52	21 ^{a)}
3	Me	OPMB	1	Ethanol	Reflux	15-21	10-40 ^{b)}
4	Me	OPMB	1	MeOH	Reflux	17-20	23-38 ^{c)}
5	Me	OPMB	1	MeOH/H ₂ O (3:1)	Reflux	8	Zersetzung
6	Me	OPMB	1	CH ₃ CN	Reflux	0.3	Zersetzung
7	H	H	1	Ethanol	Reflux	24	0

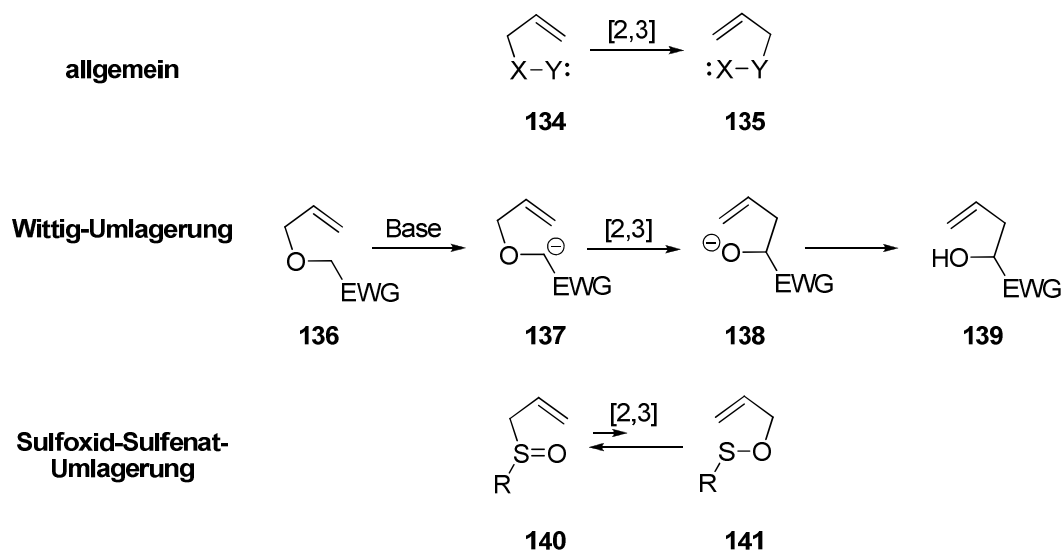
a) 17% Edukt wurden reisoliert; b) 60 mg Ansatz: 40%; 123 mg Ansatz: 29%; 207 mg Ansatz: 10%; c) 30 mg Ansatz: 38%, 252 mg Ansatz: 23%,

2.3.2 Untersuchungen zur Einführung einer Alkoholfunktion über eine Mislow-Braverman-Evans-Umlagerung

Die [2,3]-sigmatrope Umlagerung zählt zur Klasse der pericyclischen Reaktionen und verläuft über einen konzertierten füngliedrigen Übergangszustand. Eine allgemeine Darstellung einer [2,3]-sigmatropen Umlagerung ist in Schema 37 gezeigt, in dem in **134** ein allylischer Rest neben einer X-Y Bindung ist. X ist hierbei immer ein Heteroatom, während Y entweder ein Heteroatom oder ein Kohlenstoffatom ist. Die Triebkraft für die Umlagerung ist die höhere

Stabilisierung von **135**, weshalb [2,3]-sigmatrope Umlagerungen in der Regel irreversibel sind.^[120]

Eine der bekanntesten [2,3]-sigmatropen Umlagerungen ist die Wittig-Umlagerung,^[121] bei der X ein Sauerstoffatom ist und Y ein Carbanion, welches durch einfache Deprotonierung mit einer starken Base zugänglich ist. Mit einer Wittig-Umlagerung lassen sich so ausgehend von Allylethern **136** Allylalkohole **139** darstellen. Triebkraft für die Umlagerung ist hierbei die höhere Stabilität des Homoallylalkoholats **138** im Vergleich zum anionischen Allylether **137** (Schema 37). Weitere Beispiele sind die Aza-Wittig-Umlagerung, die Sulfonium-Ylid-Umlagerung, die Oxonium-Ylid-Umlagerung oder die Selenoxid-Selenat-Umlagerung (hier nicht gezeigt).^[120,121,122]

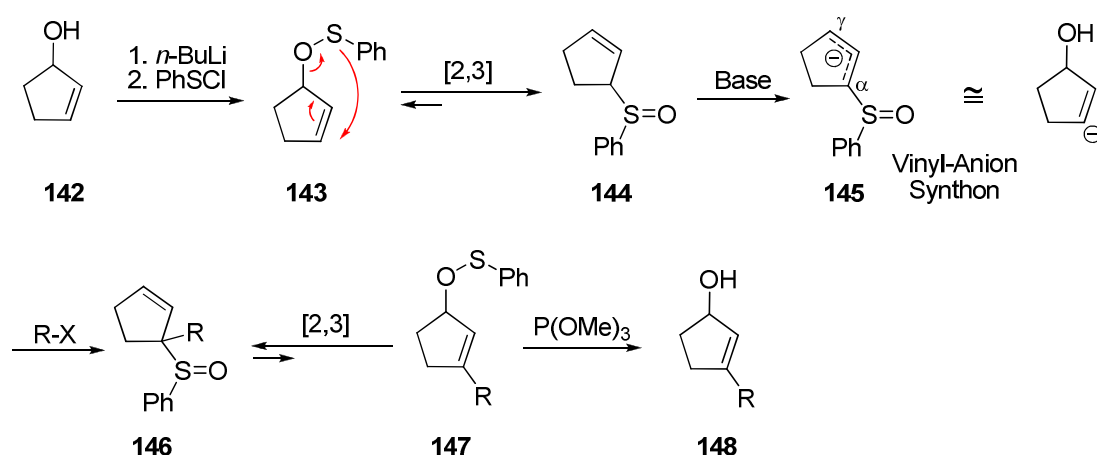


Schema 37. Allgemeine Darstellung einer [2,3]-sigmatropen Umlagerung, der Wittig-Umlagerung und der Sulfoxid-Sulfenat-Umlagerung.^[120] EWG = electron withdrawing group, Elektronenziehende Gruppe

Die ebenfalls in Schema 37 dargestellte Sulfoxid-Sulfenat-Umlagerung wurde von *Mislow et al.*^[123] und *Braverman et al.*^[124] untersucht. *Mislow et al.* stellten fest, dass optisch aktive allylische Sulfoxide **140** sehr schnell selbst bei relativ niedrigen Temperaturen racemisieren, und dass Allylsulfenate **141** spontan in das entsprechende allylische Sulfoxid **140** übergehen. Anhand von weiteren kinetischen Messungen sowie Markierungsexperimenten^[123c] schlossen *Mislow et al.* auf einen konzertierten [2,3]-Umlagerungs-Mechanismus. Die Sulfoxid-Sulfenat-Umlagerung ist im Gegensatz zur Wittig-Umlagerung keine anionische, sondern eine neutrale Umlagerungsreaktion und eine der wenigen Ausnahmen für eine reversible [2,3]-sigmatrope Umlagerung, wobei das Gleichgewicht auf Seiten des Sulfoxids wegen der stabilen S=O Bindung liegt.^[120]

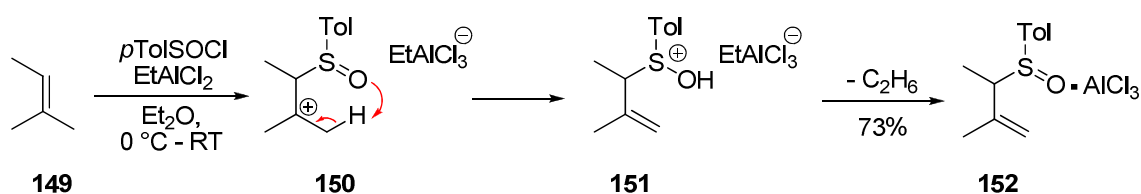
Die Bedeutung dieser Sulfoxid-Sulfenat-Umlagerung für die synthetische Organische Chemie wurde von *Evans et al.* erkannt. Aus einem Allylalkohol **142** kann über eine einfache Substitutionsreaktion mit PhSCl das Allylsulfenat **143** hergestellt werden, welches anschließend über eine Sulfoxid-Sulfenat-Umlagerung in das Allylsulfoxid **144** übergeht. Nach Deprotonierung mit einer starken Base entsteht so das durch das Sulfoxid stabilisierte Anion **145**, welches nach Zugabe eines Elektrophils R-X (X = Halogen, meist Iod) in der Regel bevorzugt in α -Stellung alkyliert wird und sich so das Sulfoxid **146** bildet. Cyclische allylische Sulfoxide zeigen dabei eine höhere Tendenz in α -Stellung alkyliert zu werden als acyclische allylische Sulfoxide, welche sowohl in α - als auch in γ -Stellung alkyliert werden. Zwar liegt das Gleichgewicht zwischen dem Allylsulfoxid **146** und dem Allylsulfenat **147** wegen der höheren Stabilität von **146** stark auf der Seite des Allylsulfoxids **146**, aber der geringe Anteil an Allylsulfenat **147** kann mit einem Thiophil wie P(OMe)₃ abgefangen und zum Allylalkohol **148** umgesetzt werden. Auf diese Weise erfolgt letztendlich eine vollständige Transformation des Allylsulfoxids **146** in den Allylalkohol **148**. In dieser von *Evans et al.* entwickelten Synthesesequenz entspricht das Sulfoxid-Anion **145** einem Vinyl-Anion-Synthon, mit dem sich Allylalkohole elegant über den Sulfoxid-Anion-Weg alkylieren lassen (Schema 38).^[125,126]

Die [2,3]-sigmatrope Sulfoxid-Sulfenat-Umlagerung wird in der Literatur daher häufig als Mislow-Evans-Umlagerung oder seltener als Mislow-Braverman-Evans-Umlagerung bezeichnet.



Schema 38. Mislow-Braverman-Evans-Umlagerung mit Alkylierung des intermediären Sulfoxid-Anions.^[125,126]

Von *B. Snyder* wurde 1981 ein interessanter direkter Zugang zu allylischen Sulfoxiden aus Alkenen entwickelt.^[127] Dabei reagiert *p*-Toluolsulfinylchlorid^[128] bei Anwesenheit von Ethylaluminiumdichlorid in einer formalen Sulfinyl-En-Reaktion mit einem Allylsystem und bildet so das Allyl-Sulfoxid. In Schema 39 ist diese Sulfinyl-En-Reaktion mit 2-Methyl-2-Buten (**149**) gezeigt. Es wird angenommen, dass EtAlCl_2 hierbei im ersten Schritt, bei dem **150** gebildet wird, als Lewis-Säure fungiert, um *p*-Toluolsulfinylchlorid zu aktivieren. Im zweiten Schritt dient es dann als Base, um die entstehende Salzsäure unter Abspaltung von Ethen und Ausbildung von AlCl_3 abzufangen. Das entstehende AlCl_3 bildet hierbei intermediär einen Komplex mit dem Sulfoxid **152**, welcher aber bei der Aufarbeitung mit verdünnter Natronlauge wieder zerstört wird, um so das allylische Sulfoxid wieder freizusetzen. *B. Snyder* konnte diese Reaktion mit mono-, di-, tri- und tetrasubstituierten Alkenen durchführen.



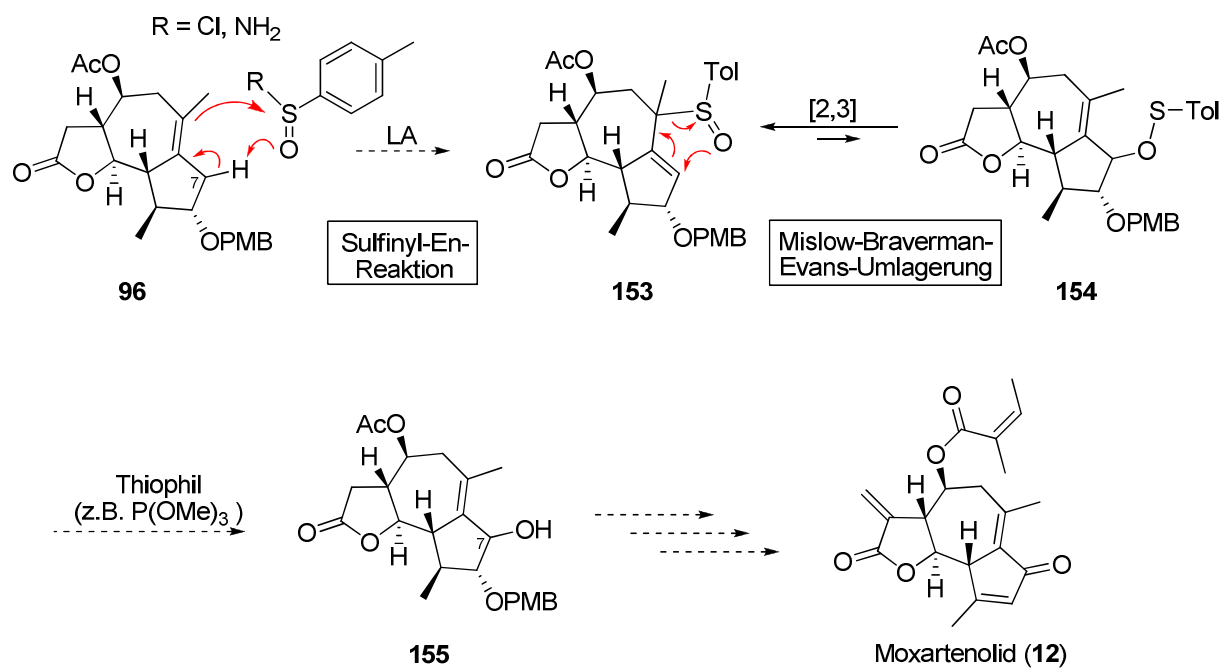
Schema 39. Herstellung eines allylischen Sulfoxids über eine formale Sulfinyl-En-Reaktion nach *B. Snyder*.^[127]

Moiseenkov et al. benutzten für die gleiche En-Reaktion Phenylsulfinylchlorid (PhSOCl) mit ZnCl_2 als Lewis-Säure.^[129] *Alajarín et al.* verwendeten hingegen das gegen Feuchtigkeit stabile *p*-Toluolsulfinylamid ($p\text{-TolSONH}_2$) als Enophil und $\text{Yb}(\text{OTf})_3/\text{TMSCl}$ als Lewis-Säure.^[130]

Wie bereits in Schema 38 gezeigt, kann ein Sulfenat mit einem Thiophil (wie etwa $\text{P}(\text{OMe})_3$) in den entsprechenden Alkohol überführt werden. Um sich dies für die Einführung der Sauerstoff-Funktionalität im Guaianolid-Grundgerüst an der C-7 Position zunutze zu machen, wurde geplant, eine Sulfinyl-En-Reaktion am Guaianolid-Grundgerüst **96** durchzuführen, wodurch das Sulfoxid **153** entstünde.

In der Sulfinyl-En-Reaktion sollte das Wasserstoffatom an der C-7 Position reagieren, da dies sterisch am einfachsten zugänglich scheint und sich zudem ein günstiger sechsgliedriger Übergangszustand zwischen dem Allylsystem und dem Sulfinyl-Reagenz ausbilden sollte. Das Sulfoxid **153** sollte dann eine Mislow-Braverman-Evans-Umlagerung eingehen, so dass in geringem Maße das Sulfenat **154** im Gleichgewicht vorliegt. Dieses kann anschließend mit einem Thiophil in den Alkohol **155** überführt und somit aus dem Gleichgewicht entfernt

werden, so dass letztendlich ein vollständiger Umsatz des Sulfoxids **153** in den Alkohol **155** erfolgen sollte (Schema 40). Eine analoge synthetische Vorgehensweise wurde auch von *Moiseenkov et al.* benutzt, die ihre durch eine Sulfinyl-En-Reaktion erhaltenen Sulfoxide mit P(OMe)_3 zum entsprechenden Allylalkohol umsetzten.^[129]



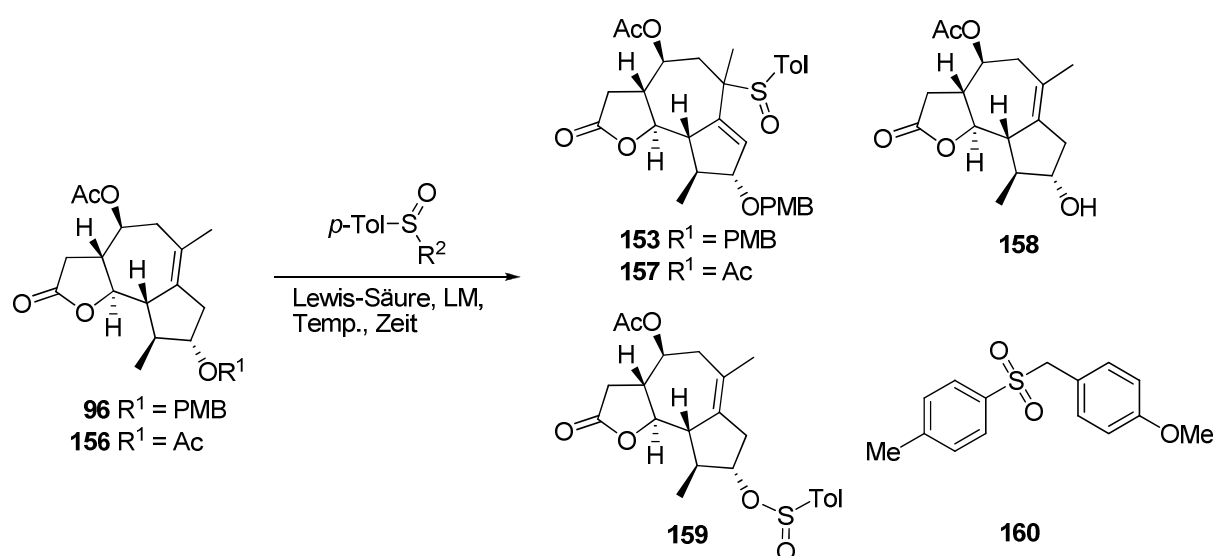
Schema 40. Syntheseplan mit einer Sulfinyl-En-Reaktion und einer Mislow-Braverman-Evans-Umlagerung zur Einführung der benötigten Sauerstoff-Funktionalität. LA = Lewis acid, Lewis Säure

Beim ersten Versuch, das gewünschte Sulfoxid **153** aus **96** unter den Standardbedingungen von *B. Snyder* mit *p*-Toluolsulfinylchlorid und EtAlCl_2 als Lewis-Säure herzustellen, wurde allerdings nicht das Sulfoxid **153** erhalten, sondern der freie Alkohol **158** und der Sulfenat-Ester **159** in jeweils geringer Ausbeute (Tabelle 7, Eintrag 1). Dies ließ darauf schließen, dass die PMB-Gruppe in Anwesenheit von EtAlCl_2 nicht stabil war. In einem Versuch, bei dem **96** nur mit EtAlCl_2 versetzt wurde, zeigte sich ebenfalls eine Abspaltung der PMB-Gruppe, (hier nicht gezeigt) und bestätigte die vermutete Instabilität von PMB gegenüber EtAlCl_2 . Aus diesem Grund wurde die PMB-Gruppe gegen die stabile Acetat-Gruppe ausgetauscht²⁰ (Eintrag 2), wobei sich aber nach Durchführung der beabsichtigten Sulfinyl-En-Reaktion wiederum kein Produkt **157** isolieren ließ. Ein Wechsel der Lewis-Säure von EtAlCl_2 auf BCl_3 ,^[131] ZnCl_2 oder BF_3 führte erneut nicht zum gewünschten Sulfoxid **153**. Stattdessen

²⁰ Verbindung **156** wurde hergestellt durch Entschützung der PMB-Gruppe von **96** mit $\text{DDQ}^{[71]}$, und anschließender Acetylierung. Siehe experimenteller Teil.

wurde im Falle von BCl_3 die PMB-Gruppe innerhalb von 3 Minuten abgespalten (Eintrag 3). Bei Verwendung von ZnCl_2 und BF_3 konnte das unerwartete und oxidierte Dimerisierungsprodukt **160** aus *p*-Toluolsulfinylchlorid und der PMB-Gruppe in geringer bis mäßiger Ausbeute isoliert werden (Einträge 4 und 5). Ein Wechsel auf *p*-Toluolsulfinylamid mit $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ als Lewis-Säure und TMSCl als Abfänger des entstehenden NH_3 nach *Alajarín et al.*^[130] führte sowohl im Falle des PMB-geschützten Guaianolid-Grundgerüsts **96** als auch für das Acetat-geschützte Guaianolid-Grundgerüst **156** nicht zum gewünschten Sulfoxid (Einträge 6 und 7).

Tabelle 7. Experimente zur Sulfinyl-En-Reaktion.

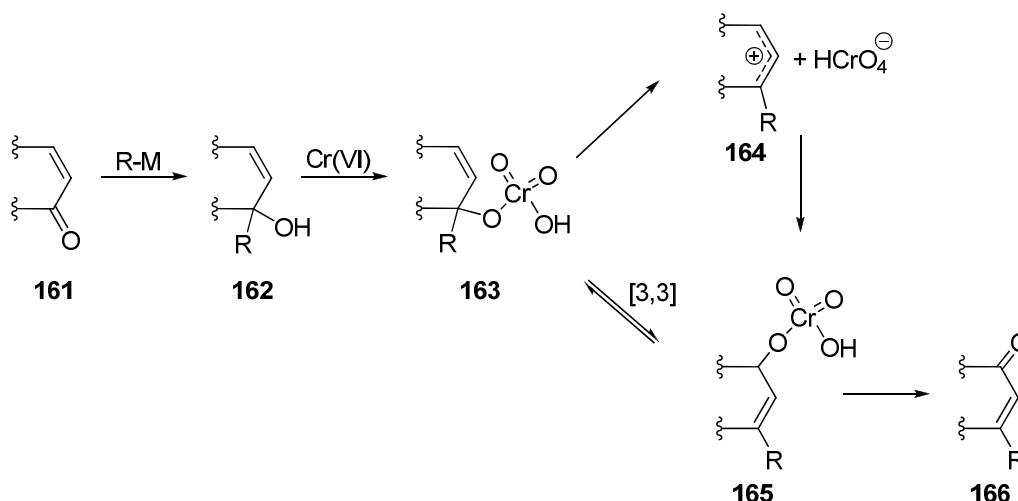


Eintrag	LM	Temp	Zeit	LA	R^1	R^2	153/ 157 [%]	158 [%]	159 [%]	160 [%]
1	Et_2O	0 °C- RT	17 h	EtAlCl_2	PMB	Cl	--	10	36	--
2	Et_2O	0 °C- RT	24 h	EtAlCl_2	Ac	Cl	--	--	--	--
3	Et_2O	0 °C- RT	3 min	BCl_3	PMB	Cl	--	61	--	--
4	Et_2O	0 °C- RT	24 h	ZnCl_2	PMB	Cl	--	--	--	53
5	Et_2O	0 °C- RT	15 h	BF_3	PMB	Cl	--	5	--	31
6	CH_2Cl_2	RT	24 h	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$ / TMSCl	PMB	NH_2	--	--	--	--
7	CH_2Cl_2	RT	24 h	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$ / TMSCl	Ac	NH_2	--	--	--	--

2.3.3 Einführung der Enon-Funktionalität über eine oxidative Umlagerung

Nach den wenig erfolgreichen Versuchen zur Einführung der benötigten Oxo-Funktionalität in Moxartenolid (**12**) über eine allylische Oxidation (Abschnitt 2.3.1) bzw. über eine Kaskaden-Reaktion aus einer Sulfinyl-En-Reaktion mit einer nachfolgenden Mislow-Braverman-Evans-Umlagerung (Abschnitt 2.3.2) wurde geplant, die Sauerstoff-Funktionalität über eine oxidative Umlagerung an die C-7 Position im Guaianolid-Gerüst einzuführen.

Die oxidative Umlagerung von tertiären Allylalkoholen in ein α,β -ungesättigtes System ist eine wertvolle synthetische Transformation in der Organischen Chemie und gut untersucht.^[132,133,134] Oftmals wird hierbei mit einem Metallorganyl ein Alkylrest zuerst an ein α,β -ungesättigtes System addiert, wodurch ein tertiärer Allylalkohol entsteht. Dieser tertiäre Allylalkohol kann dann in einer oxidativen Umlagerung in ein alkyliertes α,β -ungesättigtes System elegant umgewandelt werden (Schema 41).



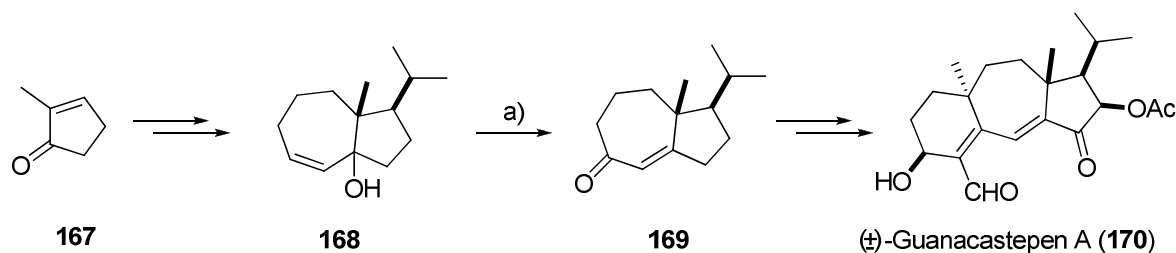
Schema 41. Allgemeine Darstellung einer oxidativen Umlagerung eines tertiären Allylalkohols in ein α,β -ungesättigtes System.^[132,133]

Die heute immer noch gängigsten Reagenzien für eine oxidative Umlagerung sind Chrom(VI)-Reagenzien, wie $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ (Jones Reagenz), Pyridiniumchlorochromat (PCC), $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$ (Collins Reagenz), Pyridiniumdichromat (PDC) oder 2,2'-Bipyridiniumchlorochromat (BPCC). Die oxidative Umlagerung mit Chrom(VI)-Reagenzien verläuft wie in Schema 41 gezeigt entweder über eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung oder über ein Allylkation **164** in Abhängigkeit von der Acidität der Chrom(VI)-Reagenzien. Der Chromatester **163** besitzt in α -Stellung ein quartäres Kohlenstoffatom, so dass an dieser Stelle keine Oxidation stattfinden kann. Nach Bildung des Chromatesters **165** kann hingegen eine

reguläre Oxidation eines sekundären Alkohols zum Keton vollzogen werden, so dass dadurch das α,β -ungesättigte System **166** entsteht.^[132,133]

In den letzten Jahren wurden mehrere neue Methoden entdeckt, um eine oxidative Umlagerung unter chromfreien Bedingungen durchzuführen. *Iwabuchi et al.* zeigten, dass diese Umlagerung mit IBX/DMSO,^[135] mit Oxoammoniumsalzen^[136] oder mit TEMPO/NaIO₄/SiO₂^[137] möglich ist. Drei weitere Systeme sind IBS/Oxon[®]/K₂CO₃/Bu₄NHSO₄^[138] von *Ishihara et al.* und die von *Vatèle* entwickelten Systeme PhIO/TEMPO mit Bi(OTf)₃ bzw. Re₂O₇^[139,140] und TEMPO/Cu²⁺/4Å MS/O₂.^[139,141]

In der Literatur finden sich zahlreiche Beispiele, in denen eine oxidative Umlagerung in einer Synthesesequenz verwendet wurde.^[132,133,134,142] *Danishefsky et al.* stellten in nur drei Stufen den tertiären Allylalkohol **168** aus Methylcyclopentenon (**167**) dar, der anschließend mit PCC in einer oxidativen Umlagerung in das Enon **169** umgesetzt wurde.^[142f] Der Bicyclus **169** war ein wichtiges Schlüsselintermediat für die spätere Totalsynthese^[143] von Guanacastepen A (**170**), welches vielversprechende antibiotische Wirkung^[144] zeigt (Schema 42).

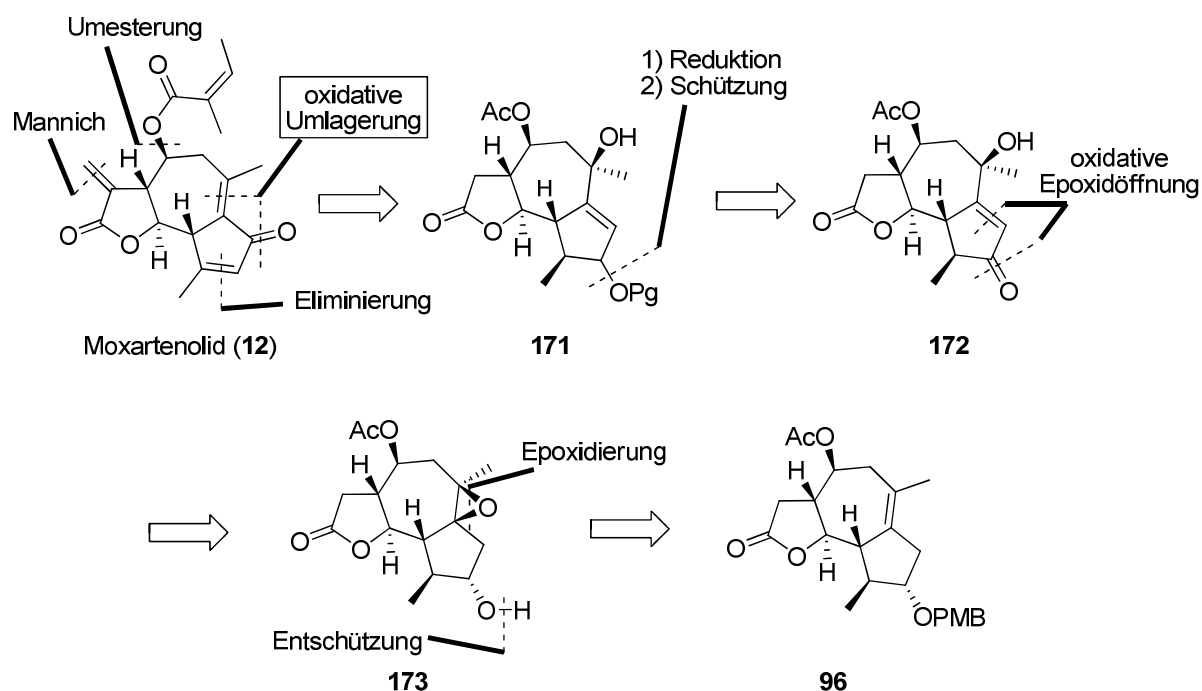


Reagenzien und Bedingungen: a) PCC (3 Äquiv.), 3Å MS, CH₂Cl₂, RT, 30 min, 71%.

Schema 42. Oxidative Umlagerung zum Aufbau eines Fragment-Grundgerüsts von (±)-Guanacastepen A (**170**) nach *Danishefsky et al.*^[133,142f,143]

Durch eine oxidative Umlagerung könnte ebenfalls ein Enon in Moxartenolid (**12**) aufgebaut werden und durch Eliminierung der OH-Gruppe zum benötigten Dienon erweitert werden. Die *exo*-Methylengruppe sollte durch eine Mannich-Reaktion eingeführt werden und die Angelatseitenkette durch einfache Umesterung. Als Vorläufer für die oxidative Umlagerung würde man daher den tertiären Allylalkohol **171** benötigen, in dem der sekundäre Alkohol geschützt vorliegt. **171** sollte wiederum aus **172** zugänglich sein, indem die Enon-Funktion von **172** reduziert und die daraus resultierende freie sekundäre Hydroxygruppe chemoselektiv geschützt wird. Für die Synthese von **172** kann auf eine bereits in der Gruppe von Prof. Reiser bekannte Funktionalisierung zurückgegriffen werden:^[71,76,99] **172** lässt sich durch eine Oxidation der OH-Gruppe in **173** zum Keton mit anschließender Öffnung des Epoxids durch Enolisierung darstellen.^[145] Der Epoxy-Alkohol **173** hingegen ist wiederum zugänglich aus

dem Guaianolid-Grundgerüst **96** durch einfach Epoxidierung und PMB-Entschützung (Schema 43).



Schema 43. Retrosynthetische Analyse von Moxartenolid (**12**) mit einer oxidativen Umlagerung als Schlüsselschritt.

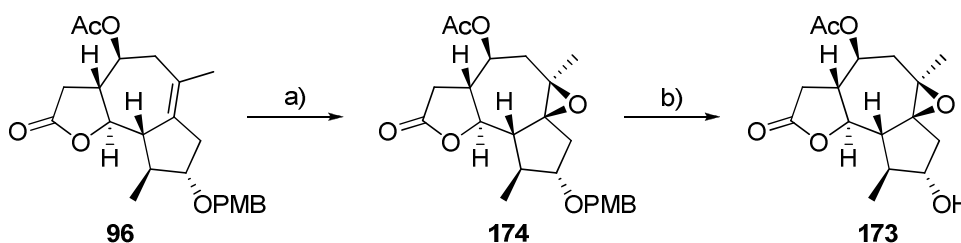
Um den Epoxy-Alkohol **174** aus dem Guaianolid-Grundgerüst **96** darzustellen, wurde zuerst **96** mit *m*CPBA diastereoselektiv (*dv* = 78:22) epoxidiert. Dabei konnten das Hauptdiastereomer **174** in 58% Ausbeute und das Nebendiastereomer in 10% Ausbeute durch Säulenchromatographie getrennt isoliert werden (Schema 44). Für die Epoxidierung wurde eine Lösung von reinem *m*CPBA²¹ in Dichlormethan zu einer Lösung von **96** in Dichlormethan gegeben, da dadurch die Reaktion durch kürzere Reaktionszeiten und eine sehr leichte Aufreinigung deutlich besser verlief als durch die Zugabe von festem 70% *m*CPBA zu einer Lösung von **96**. Bei der Zugabe von festem 70% *m*CPBA brachten auch ein Zusatz von NaHCO₃^[146] oder ein Wechsel auf Chloroform keine Verbesserung.

Nach der erfolgten Epoxidierung wurde die PMB-Gruppe in **174** oxidativ mit DDQ^[147] in guter Ausbeute (83%) abgespalten, womit der Epoxy-Alkohol **173** für die darauffolgende Oxidation erhalten wurde (siehe Schema 45).

Zuvor wurde der Epoxy-Alkohol **174** in der Gruppe von Prof. Reiser synthetisiert, indem zuerst die PMB-Gruppe von **96** abgespalten und anschließend über ein Bromhydrin das

²¹ Hergestellt durch einfaches Waschen einer *m*CPBA-Lösung mit Phosphatpuffer pH=7.5; siehe Experimenteller Teil

Epoxid **174** diastereomerenrein gebildet wird.^[28,71] Allerdings stellte es sich aufgrund der leichteren Durchführung, Aufarbeitung und Aufreinigung als vorteilhaft heraus, zuerst mit *m*CPBA zu epoxidieren und erst danach die PMB-Gruppe zu entschützen.



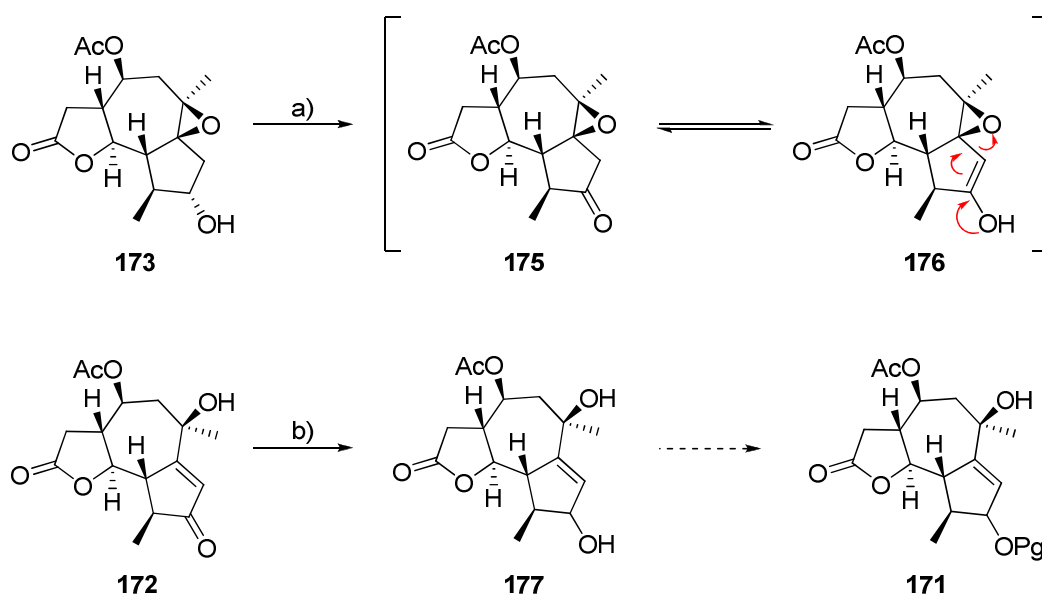
Reagenzien und Bedingungen: a) *m*CPBA (1.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C, 7 h, 68% (Rohmischung: *dv*=78:22; Hauptdiastereomer **174** 58%, Nebendiastereomer: 10%); b) DDQ (1.5 Äquiv.), CH₂Cl₂/H₂O (6:5), RT, 4 h, 83%

Schema 44. Synthese des Epoxy-Alkohols **173** ausgehend von **96**.

2.3.3.1 Darstellung eines Allylalkohol-Systems über eine Keton-Enolisierung mit Epoxidöffnung

Die Hydroxygruppe im Epoxy-Alkohol **173** wurde anschließend mit Pyridiniumchlorochromat zum Keton **175** oxidiert, welches aber nicht isoliert werden konnte. Da als Produkt das Enon **172** erhalten wurde, ist davon auszugehen, dass das Keton **175** *in situ* zum Enol **176** tautomerisiert und anschließend das Epoxid zum Enon-Alkohol **172** öffnet. Die Öffnung des Epoxids könnte dabei wie in Schema 45 dargestellt neutral erfolgen. Alternativ wäre allerdings auch eine Aktivierung des Epoxids durch H⁺ aufgrund der aciden Eigenschaften von Pyridiniumchlorochromat denkbar.

Nach der erfolgten Oxidations-Epoxidöffnungs-Kaskade wurde anschließend die Enon-Funktionalität unter Luche-Bedingungen^[148] zum Allylalkohol in quantitativer Ausbeute reduziert. Reduktionen solcher Cyclopentenon-Einheiten in Guaianoliden zum Allylalkohol sind in der Literatur bekannt.^[15,71,149] Allerdings wird dabei nicht unter Luche-Bedingungen (NaBH₄/CeCl₃/MeOH) reduziert, sondern nur mit NaBH₄ in MeOH. Für die Reduktion von **172** zu **177** war ebenfalls eine Reduktion mit NaBH₄ ohne CeCl₃ möglich. Allerdings lagen hierbei die Ausbeuten bei etwa 85%, während unter Luche-Bedingungen quantitativ reduziert werden konnte und das Diastereomerenverhältnis in beiden Fällen etwa gleich blieb. Nach der erfolgreichen Synthese von **177** sollte anschließend der sekundäre Alkohol in **177** chemoselektiv geschützt und Verbindung **171** erhalten werden, um einen passenden Vorläufer für die geplante oxidative Umlagerung zu haben (Schema 45).



Reagenzien und Bedingungen: a) PCC (1.66 Äquiv.), 4Å MS, CH₂Cl₂ RT, 24h, 71%; b) NaBH₄ (3 Äquiv.), CeCl₃ (1 Äquiv.), MeOH, RT, 7 h, 100% (*dv* = 57:43)

Schema 45. Darstellung des Diols **177** aus dem Epoxy-Alkohol **173**. (Pg = Protecting group, Schutzgruppe)

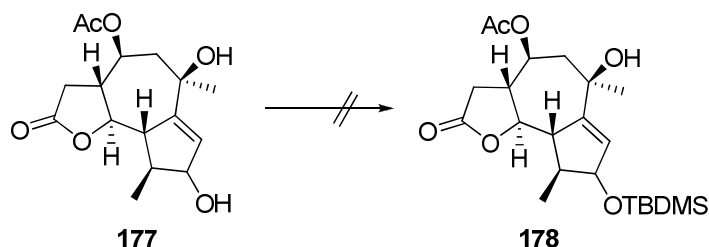
Für die selektive Schützung des sekundären Alkohols in **177** sollte eine Silylschutzgruppe verwendet werden, da es zum einen eine große Bandbreite an Silylschutzgruppen unterschiedlichster Sterik und Stabilität gibt und sich diese durch eine Fluoridquelle auch wieder selektiv abspalten lassen.^[150] In der Literatur findet man viele Beispiele für eine selektive Schützung einer sekundären Hydroxygruppe als *tert*-Butyldimethylsilyl-Ether in Gegenwart einer tertiären Hydroxygruppe,^[151] so dass geplant wurde, die sekundäre Hydroxygruppe in **177** als TBDMS-Ether zu schützen.

Beim Versuch **177** selektiv unter Standardbedingungen mit TBDMSCl und Imidazol als Base in DMF zu schützen, konnte weder bei Raumtemperatur noch nach Aufheizen auf 65 °C der Reaktion nach zwei Tagen ein Umsatz beobachtet werden (Tabelle 8, Eintrag 1). Ein Wechsel der Base von Imidazol auf Triethylamin lieferte ebenfalls selbst nach Erhitzen auf 70 °C kein Produkt. Auch ein Zusatz von Dimethylaminopyridin nach 125 h, um das TBDMSCl *in situ* zu aktivieren, brachte keinen Erfolg und es konnte nur das Edukt mit Zersetzungsprodukten isoliert werden. Refluxbedingungen waren aufgrund der kleinen Ansatzgröße und Reaktionsvolumina von 400-500µL nicht möglich.

Nachdem festgestellt wurde, dass die Schützung mit TBDMSCl nicht erfolgreich war, wurde auf das reaktionsfähigere TBDMSOTf gewechselt. Standardbedingungen für die Schützung mit TBDMSOTf sind die Verwendung von 2,6-Lutidin als Base mit Dichlormethan als

Lösungsmittel bei tiefen Temperaturen. Aber selbst mit TBDMSOTf als Reagenz erfolgte sowohl bei -78 °C als auch nach Erwärmen auf Raumtemperatur kein Umsatz und es konnte nur das Edukt zurückgewonnen werden (Eintrag 3).

Tabelle 8. Versuche zur chemoselektiven TBDMS-Schätzung des sekundären Alkohols in **177**.

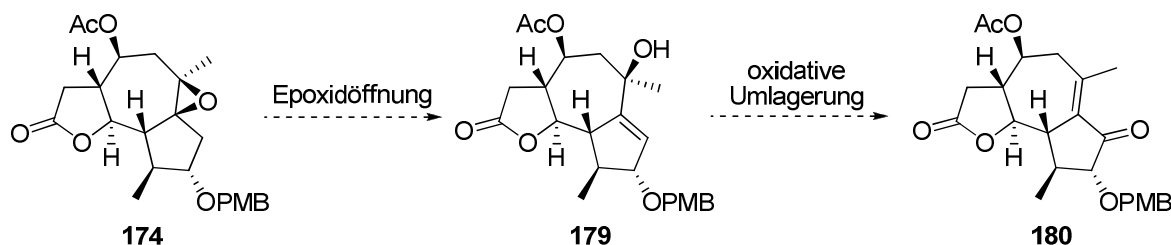


Eintrag	Reagenz	Base	LM	Temp	Zeit	Ausbeute [%]
1	TBDMSCl	Imidazol	DMF	RT - 65 °C	48 h	--
2	TBDMSCl	NEt ₃	DMF	RT - 70 °C	148 h	--
3	TBDMSOTf	2,6-Lutidin	CH ₂ Cl ₂	-78 °C - RT	24 h	--

Eine mögliche Erklärung für die Inaktivität von **177** gegenüber einer TBDMS-Schätzung ist die Anwesenheit der benachbarten Methylgruppe zur sekundären Hydroxygruppe. Es könnte sein, dass die sterische Wechselwirkung zwischen der Methylgruppe und der TBDMS-Gruppe zu groß ist und damit eine Bildung des Silylethers behindert. Weiterhin ist zu beachten, dass **177** als Diastereomengemisch vorliegt und somit beide Diastereomere selektiv an der sekundären Hydroxygruppe geschützt werden müssten. In jedem Diastereomer hat zudem jede sekundäre Hydroxygruppe eine andere sterische Umgebung, was die selektive Schätzung nochmals erschwert.

2.3.3.2 Darstellung eines Allylalkohol-Systems über eine baseninduzierte Epoxidöffnung

Eine andere Möglichkeit, um einen passenden tertiären Allylalkohol für eine nachfolgende oxidative Umlagerung aufzubauen, wäre eine selektive Epoxidöffnung in der Verbindung **174** (Schema 46). Damit könnte der tertiäre Allylalkohol in zwei Stufen ausgehend vom Guaianolid-Grundgerüst **96** aufgebaut werden. Weiterhin wäre es nicht notwendig, die PMB-Gruppe zuerst abzuspalten und dann die freie sekundäre Hydroxygruppe auf einer späteren Stufe wieder selektiv zu schützen. Diese Synthesestrategie wäre somit um zwei Stufen kürzer und würde zudem kein Diastereomergemisch des tertiären Allylalkohols liefern.



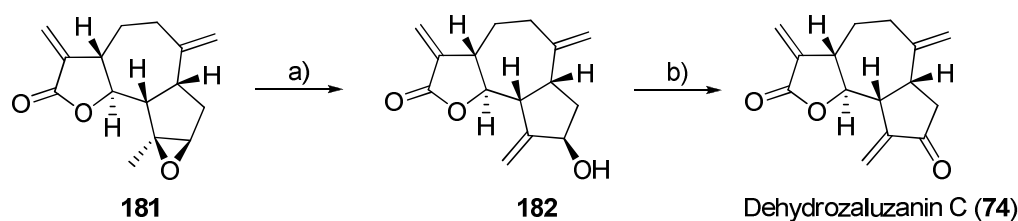
Schema 46. Synthesestrategie zum Aufbau des tertiären Alkohols **179** über eine Epoxidöffnung mit darauffolgender oxidativer Umlagerung.

Für die Öffnung eines Epoxids zu einem Allylalkohol existieren zahlreiche Methoden. *Sharpless* und *Lauer* fanden einen zweistufigen Prozess, bei dem zuerst das Epoxid mit *in situ* erzeugtem Natriumphenylselenid geöffnet und nach Oxidation mit Wasserstoffperoxid das Selenoxid mit einem β -H-Atom eine Eliminierung zum Allylalkohol eingeht.^[152] Bekannte Aluminium-basierte Reagenzien sind *Yamamotos* DATMP (Diethylaluminium 2,2,6,6-tetramethylpiperidin)^[153] und *Eschinas* $\text{Al}(\text{OiPr})_3$,^[154] bei denen eine Koordination des Aluminiums an den Epoxidsauerstoff vorliegt und somit eine regioselektive Epoxidöffnung möglich macht. Reagenzsysteme, bei denen eine zusätzliche Base eingesetzt wird, um die Eliminierung zu ermöglichen, sind *Noyoris* TMSOTf/DBU (bzw. DBU und 2,6-Lutidin),^[155] das von *Kraus* benutzte TMSI/DBN ^[156] sowie *Mukaiyamas* 9-BBN $\text{OTf/2,6-Dimethylpyridin}$.^[157] Weiterhin sind Epoxid-Isomerisierungen zum Allylalkohol möglich mit *Schlossers* LIDAKOR ($\text{LDA} + \text{KOtBu}$),^[158] mit *Falcks* MMA (Methylmagnesium *N*-Cyclohexylisopropylamid)^[159] und mit einem heterogenen Katalysatorsystem bestehend aus Gold-Nanopartikeln auf TiO_2 nach *Stratakis* und *Garcia*.^[160]

Eine der bis heute am weitesten verbreiteten Methoden zur Umlagerung von Epoxiden in Allylalkohole ist die Behandlung von Epoxiden mit Lithiumalkylamiden, insbesondere mit

Lithiumdiethylamid,^[161] von denen mittlerweile auch eine große Bandbreite an katalytisch asymmetrischen Varianten bekannt ist.^[162] Mit auf Merrifield-Harz aufgebrachten Alkylamiden war es auch schon möglich, diese Reaktion heterogen durchzuführen.^[163]

Neben all diesen Standardmethoden gibt es in der Literatur aber auch Beispiele, in denen Epoxide in die dazugehörigen Allylalkohole unter einfachen leicht sauren Bedingungen wie mit *para*-Toluolsulfonsäure^[164] oder unter basischen Bedingungen wie mit Lithiumhydroxid^[165] umgesetzt werden.



Reagenzien und Bedingungen: a) $\text{Al}(\text{OiPr})_3$ (15 Äquiv.), Toluol, μW (150 °C, 190 Watt), 70 Min, 32% (55% Edukt isoliert, 68% bereinigte Ausbeute); b) Dess-Martin-Periodinan (1.3 Äquiv.), CH_2Cl_2 , RT, 1 h, quant.

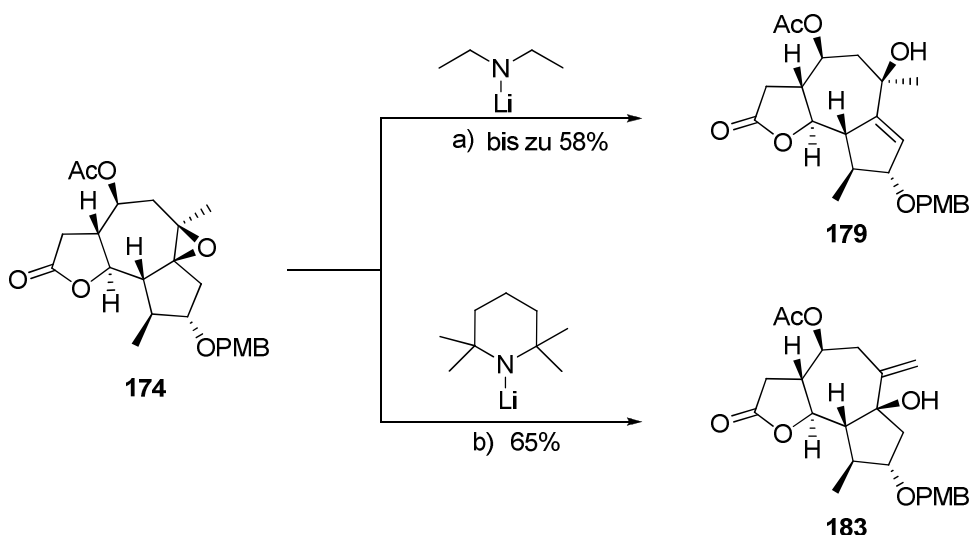
Schema 47. Epoxidöffnung mit $\text{Al}(\text{OiPr})_3$ an einem Guaianolid **181** nach *Lei et al.*^[69]

Exemplarisch ist in Schema 47 eine Epoxidöffnung an dem Guaianolid **181** gezeigt, welches von *Lei et al.* mit $\text{Al}(\text{OiPr})_3$ in Toluol regioselektiv zum Allylalkohol **182** unter Mikrowellenbedingungen geöffnet werden konnte. Nach Oxidation der Hydroxygruppe in **182** zum Enon mit Dess-Martin-Periodinan wurde so Dehydrozaluzanin C (**74**) erhalten, welches anschließend weiter zu (+)-Ainsliadimer A (**85**) (siehe dazu Punkt 1.1.6.2 in der Einleitung) dimerisiert wurde.^[69]

Für die geplante Epoxidöffnung am Guaianolid-Epoxid **174** wurden unterschiedliche Methoden evaluiert. Leicht saure Bedingungen mit katalytischen Mengen an *p*TsOH führten zur Zersetzung. Ebenso konnte mit Aluminiumbasierten Reagenzien wie $\text{Al}(\text{OiPr})_3$ oder DATMP als auch mit *Noyoris* System aus TMSOTf/DBU/2,6-Lutidin kein Produkt isoliert werden.²²

Mit starken nicht-nucleophilen Basen wie *tert*-Butyllithium, LDA oder LIDAKOR konnte die gewünschte Transformation nicht erreicht werden. Schließlich lieferte die Umsetzung mit Lithiumdiethylamid in THF den gewünschten Allylalkohol **179** in bis zu 58% Ausbeute, wobei auch manchmal eine vollständige Zersetzung des Edukts beobachtet wurde (Schema 48).

²² *Ishihara et al.* erhielten beim Versuch, ein strukturell einfaches Guaian-Epoxid mit $\text{Al}(\text{OiPr})_3$ zum Allylalkohol zu öffnen hauptsächlich Triene durch Dehydratisierung und eine Mischung aus Allylalkoholen.^[166]

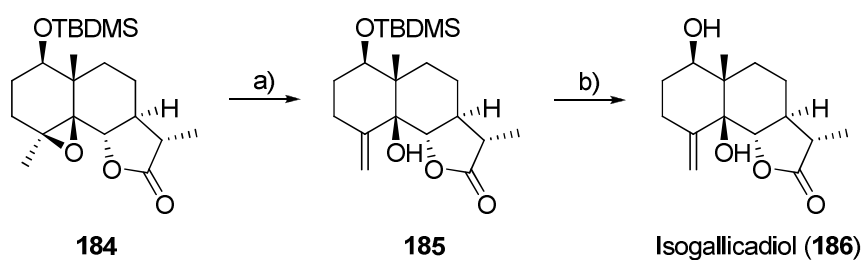


Reagenzien und Bedingungen: a) LiNEt_2 (10-12 Äquiv.), THF, 0 °C, 1 h, bis zu 58%; b) LiTMP (12 Äquiv.), THF, 0 °C, 10 min, 65%

Schema 48. Regioselektive Epoxidöffnung von **174** mit Lithiumamiden.

Bei Verwendung von Lithiumtetramethylpiperidin^[167], welches zwar strukturell ähnlich zu Lithiumdiethylamid ist, aber im Gegensatz dazu ein starres und sterisch anspruchsvolles Rückgrat besitzt, wurde hingegen das Regioisomer **183** in 65% Ausbeute erhalten. Die Synthese eines zu Regioisomer **183** analogen Guaianolids über eine Epoxidöffnung für die Synthese von *Cynaropicrin* (hier nicht gezeigt) wurde analog den Arbeiten von *Ishihara et al.*^[168] in der Dissertation von A. Schall^[76] vorgeschlagen.

Galindo et al. setzten in ihrer Totalsynthese von Isogallicadiol (**186**) ebenfalls eine Epoxidöffnung mit Lithiumdiethylamid ein. Hierbei wurde das Epoxid **184** zum Allylalkohol **185** umgesetzt, aus welchem nach Abspaltung der TBDMS-Gruppe Isogallicadiol (**186**) erhalten wurde (Schema 49).^[169]

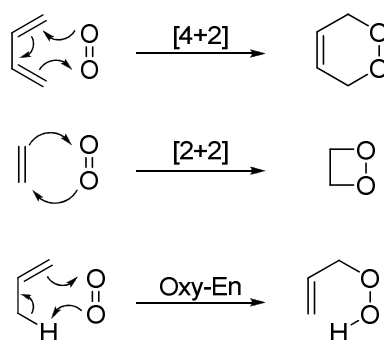


Reagenzien und Bedingungen: a) LiNEt_2 (1.2 Äquiv.), Et_2O , 0 °C, Reflux, 6 h, 51%; b) HOAc , H_2O , 60 °C, 24 h, quant.

Schema 49. Epoxidöffnung mit Lithiumdiethylamid nach *Galindo et al.*^[169]

2.3.3.3 Darstellung eines Allylalkohol-Systems über eine Oxy-En-Reaktion

Im Grundzustand liegt molekularer Sauerstoff als Diradikal vor. Da die beiden Elektronen gleichen Spin besitzen, ist der Grundzustand somit ein Triplett-Grundzustand, was man mit der Schreibweise $^3\text{O}_2$ vereinfacht zum Ausdruck bringt. Durch indirekte Anregung über einen Photosensitizer wie Methyleneblau,^[170] Rose-Bengal^[171] oder *meso*-Tetraphenylporphyrin^[172] (TPP) kann Triplett-Sauerstoff ($^3\text{O}_2$) in Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2$) überführt werden. Dabei wird zuerst der Photosensitizer durch Licht in einen angeregten Zustand gebracht, welcher daraufhin nach einem Intersystem-Crossing wieder in seinen Grundzustand zurückfällt und die Energie an Triplett-Sauerstoff ($^3\text{O}_2$) überträgt. Durch die Aufnahme dieser Energie geht Triplett-Sauerstoff in den angeregten Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2$) über. Die Bedeutung von Singulett-Sauerstoff für die synthetische organische Chemie wird in mehreren Übersichtsartikeln ausführlich beschrieben.^[173]



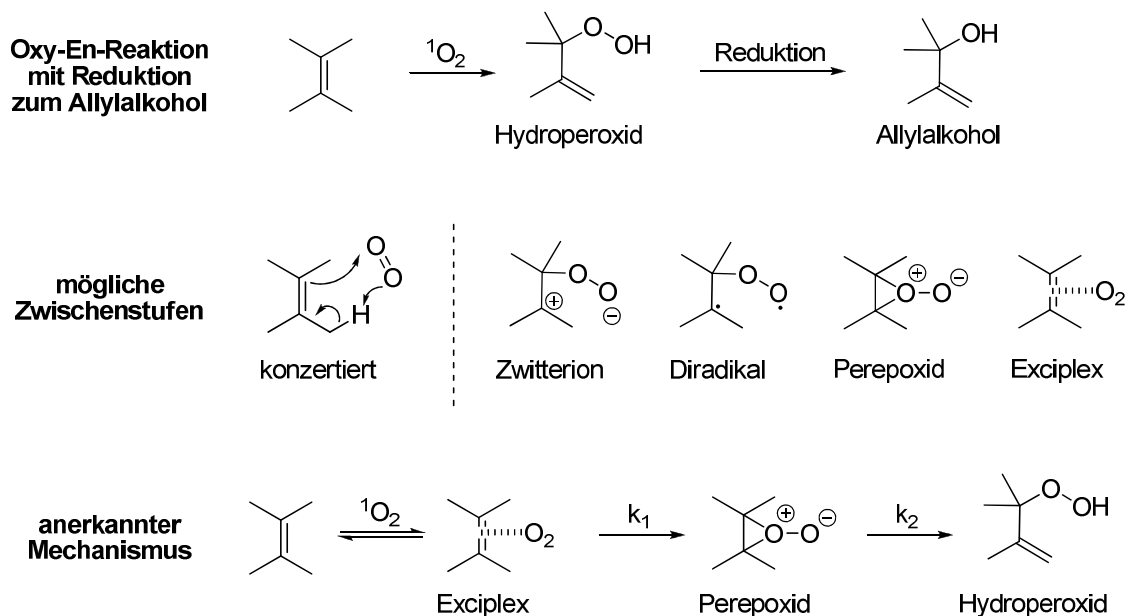
Schema 50. Reaktionstypen von Singulett-Sauerstoff.

Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2$) selbst lässt sich im Gegensatz zu Triplett-Sauerstoff ($^3\text{O}_2$) gezielt in chemischen Reaktionen als Reagenz einsetzen. Die drei bedeutendsten Reaktionen sind die [4+2]-Cycloaddition, die [2+2]-Cycloaddition und die formale Oxy-En-Reaktion, die auch nach ihrem Entdecker als Schenck-Reaktion bezeichnet wird (Schema 50).^[173]

Die [4+2]-Cycloaddition findet mit Dienen statt, wobei hier Singulett-Sauerstoff als Dienophil agiert und sich Endoperoxide bilden. Mit elektronenreichen Doppelbindungen bildet Singulett-Sauerstoff in einer [2+2]-Cycloadditionen 1,2-Dioxetane, während Doppelbindungen mit einem Allylwasserstoff in einer formalen Oxy-En-Reaktion zu Hydroperoxiden reagieren.^[173c]

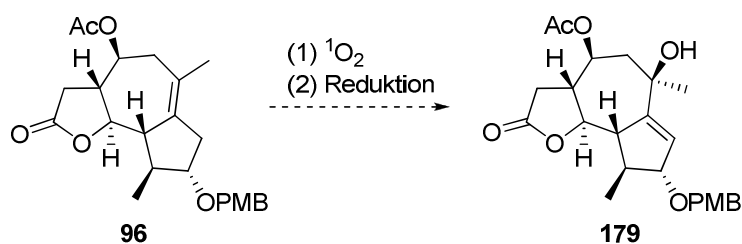
Hydroperoxide können zu Allylalkoholen reduziert werden, was diese Reaktion zu einer wertvollen synthetischen Umsetzung macht. Für die Oxy-En-Reaktion ist prinzipiell einerseits ein konzertierter Mechanismus denkbar, andererseits aber auch ein schrittweiser

Mechanismus mit einer Zwitterion-, einer Diradikal-, einer Perepoxid-, oder einer Exciplex-Zwischenstufe (Schema 51).^[173]



Schema 51. Die Oxy-En-Reaktion mit den möglichen Reaktions-Zwischenstufen und dem heute anerkannten Mechanismus.^[173]

Der heute anerkannte Mechanismus der formalen Oxy-En-Reaktion verläuft über die Bildung eines Exciplexes, aus dem über eine Perepoxid-Zwischenstufe das Hydroperoxid erzeugt wird.^[173] Ebenso wird heute für die [2+2]-Cycloaddition kein konzertierter Mechanismus angenommen, sondern ein mehrstufiger Mechanismus über eine Exciplex- und eine Zwitterion-Zwischenstufe (hier nicht gezeigt).^[173f]

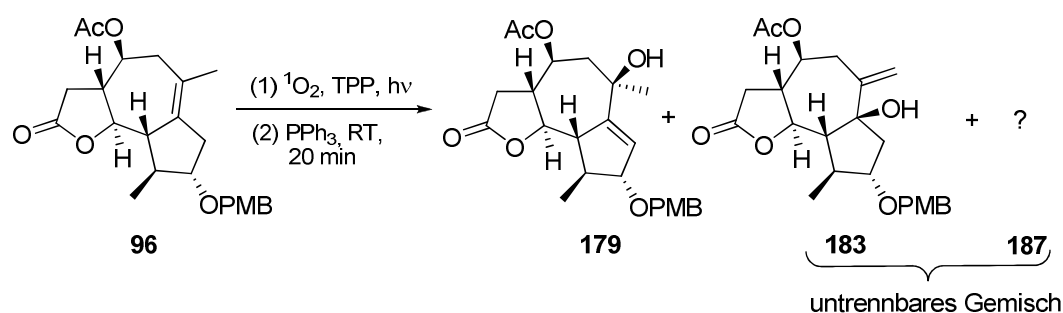


Schema 52. Geplante Oxy-En-Reaktion mit Reduktion zur direkten Synthese des Allylalkohols **179** aus **96**.

Um nun den Allylalkohol **179** aus dem Guaianolid-Grundgerüst **96** mit $^1\text{O}_2$ darzustellen, wurde geplant, Sauerstoff über einen Photosensitizer zum Singulett-Sauerstoff anzuregen und diesen mit der Alkeneinheit in **96** in einer Oxy-En-Reaktion reagieren zu lassen und *in situ* zum Allylalkohol **179** zu reduzieren (Schema 52).

Als Photosensitizer wurde Tetraphenylporphyrin^[172] (10 mol%) verwendet und als Lichtquelle ein 500 Watt Halogenscheinwerfer. Während der Reaktion wurde bei 0 °C ein permanenter Sauerstoff-Strom über eine Glasfritte durch die Substrat-Lösung geleitet. Als Lösungsmittel wurden Dichlormethan (Tabelle 9, Eintrag 1) beziehungsweise Acetonitril (Eintrag 2) verwendet. Das intermediär entstehende Hydroperoxid wurde nicht isoliert, sondern direkt nach beendeter Reaktion mit PPh₃^[172c] zum entsprechenden Alkohol reduziert. Versuche, das Hydroperoxid mit Na₂SO₃^[173b] oder mit NaBH₄^[170] zu reduzieren, waren, wie durch einfache Dünnschichtchromatographie überprüft werden konnte, hingegen nicht erfolgreich.

Tabelle 9. Oxy-En-Reaktion des Guaianolid-Grundgerüsts **96** mit ¹O₂.



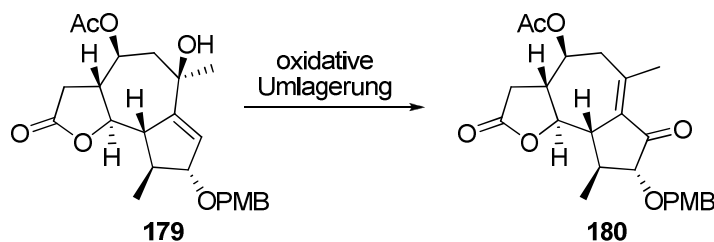
Eintrag	LM	Zeit [h]	Temperatur	179 [%]
1	CH ₂ Cl ₂	0.5	0 °C	29
2	CH ₃ CN	2	0 °C	32

Der gewünschte Allylalkohol **179** konnte auf diese Weise in mäßiger Ausbeute von 29% bzw. 32% isoliert werden, wobei die Restausbeute auf ein untrennbares Gemisch des Regioisomers **183** und ein weiteres nicht identifizierbares Produkt **187** fiel (Verhältnis **183**:**187** ca. 2:3, aus ¹H-NMR-Integration). Die Stereochemie der beiden identifizierten Produkte **179** und **183** lässt darauf schließen, dass der Singulett Sauerstoff ¹O₂ von der β-Seite aus angreift und somit vermutlich eine substratkontrollierte Diastereoselektivität vorliegt. Da die Regio-selektivität^[173e] für solche tetrasubstituierten Doppelbindungen nur substratabhängig ist und damit nicht kontrolliert werden kann, wurden keine weiteren Untersuchungen dazu unternommen.

2.3.3.4 Oxidative Umlagerung

Nachdem der tertiäre Allylalkohol **179** als passender Vorläufer für die geplante oxidative Umlagerung synthetisiert wurde, wurden verschiedenste bekannte Methoden untersucht, um die Umlagerung durchzuführen. Hierbei konnte mit IBX unter Standardbedingungen in DMSO bei 55 °C nach *Iwabuchi*^[135] kein Umsatz erreicht werden, so dass das Edukt **179** vollständig wiedergewonnen wurde (Tabelle 10, Eintrag 1). Mit dem Jones-Reagenz fand Zersetzung statt (Eintrag 2) und mit PCC/4Å MS wurde ein Produktgemisch erhalten (Eintrag 3). Bei Verwendung von PDC konnte nach 48 h Reaktionszeit das Enon **180** in geringer Ausbeute von 20% erhalten werden (Eintrag 4), während ein System bestehend aus PCC und *para*-Toluolsulfonsäure^[174] eine Ausbeute an **180** von 50% lieferte (Eintrag 5). Mit dem Standardsystem bestehend aus PCC/SiO₂^[175] konnte ebenfalls eine Ausbeute von 50% erhalten werden (Eintrag 6), wobei eine zusätzliche Verwendung von Ultraschall^[176] über vier Stunden die Ausbeute geringfügig auf 44% erniedrigte (Eintrag 7).

Tabelle 10. Oxidative Umlagerung des tertiären Allylalkohols **179** in das Enon **180**.



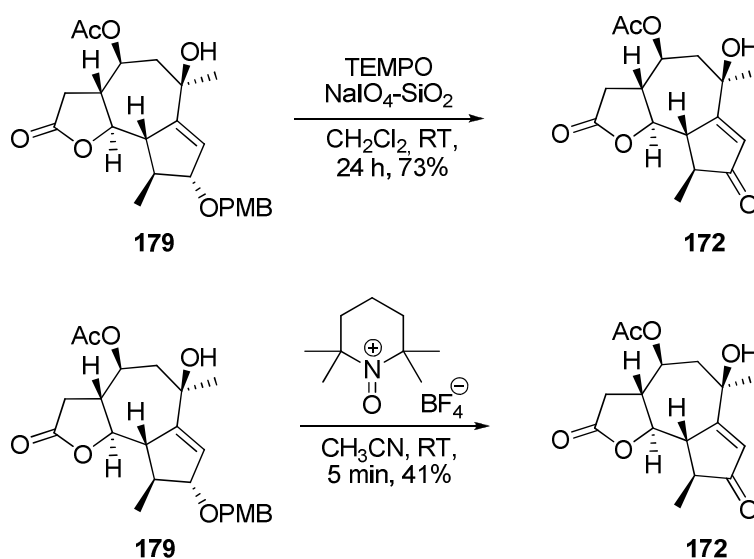
Eintrag	Reagenz	Lösungsmittel	Temp	Zeit[h]	Ausbeute [%]
1	IBX	DMSO	55 °C	24	keine Reaktion ^{a)}
2	CrO ₃ /H ₂ SO ₄	Aceton	RT	4	Zersetzung
3	PCC/4Å MS	CH ₂ Cl ₂	RT	48	Produktgemisch
4	PDC	CH ₂ Cl ₂	RT	48	20
5	PCC/ <i>p</i> TsOH	CH ₂ Cl ₂	RT	24	50
6	PCC/SiO ₂	CH ₂ Cl ₂	RT	24	50
7	PCC/SiO ₂ /))) ^{b)}	CH ₂ Cl ₂	>RT ^{c)}	24	44

a) Vollständige Isolierung des Edukts; b) Ultraschall für 4h; c) erhöhte Temperatur durch Ultraschalleinwirkung

Zwar konnte die oxidative Umlagerung erfolgreich durchgeführt werden, aber es war nicht möglich, die Ausbeute weiter zu steigern, oder mögliche Nebenprodukte zu identifizieren bzw. zu isolieren. Die mäßige Ausbeute von 50% könnte durch eine zumindest teilweise Zersetzung des Substrates während der Reaktion erklärt werden.

Von *Ishihara et al.* wurde eine analoge Synthesesequenz mit Epoxidöffnung und oxidativer Umlagerung an einem einfachen Guaian-Gerüst untersucht. Hierbei konnte zwar das Epoxid wie in der vorliegenden Arbeit zum analogen tertiären Allylalkohol geöffnet werden, aber die anschließenden oxidativen Umlagerungsversuche mit PCC lieferten Epoxyalkohole als Hauptprodukt und das Enon nur als Nebenprodukt.^[168]

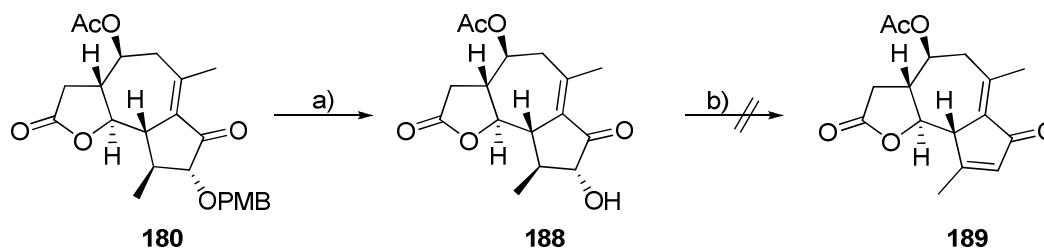
Bei Verwendung von TEMPO/NaIO₄/SiO₂^[137] sowie einem Oxoammoniumsalz^[136] nach *Iwabuchi et al.* zeigte sich eine Abspaltung der PMB-Gruppe, wobei die freiwerdende sekundäre Hydroxygruppe *in situ* weiter zum Keton **172** oxidiert wurde (Schema 53).



Schema 53. Versuchte oxidative Umlagerungen mit TEMPO/NaIO₄/SiO₂ und einem Oxoammoniumsalz.

2.3.3.5 PMB-Entschützung und verbleibende Schritte

Nach der erfolgreichen Synthese des Enons **180** sollte anschließend das Dienon **189** aufgebaut werden. Hierzu wurde die PMB-Gruppe in **180** mit DDQ oxidativ abgespalten und der Alkohol **188** in 73% Ausbeute erhalten (Schema 54).



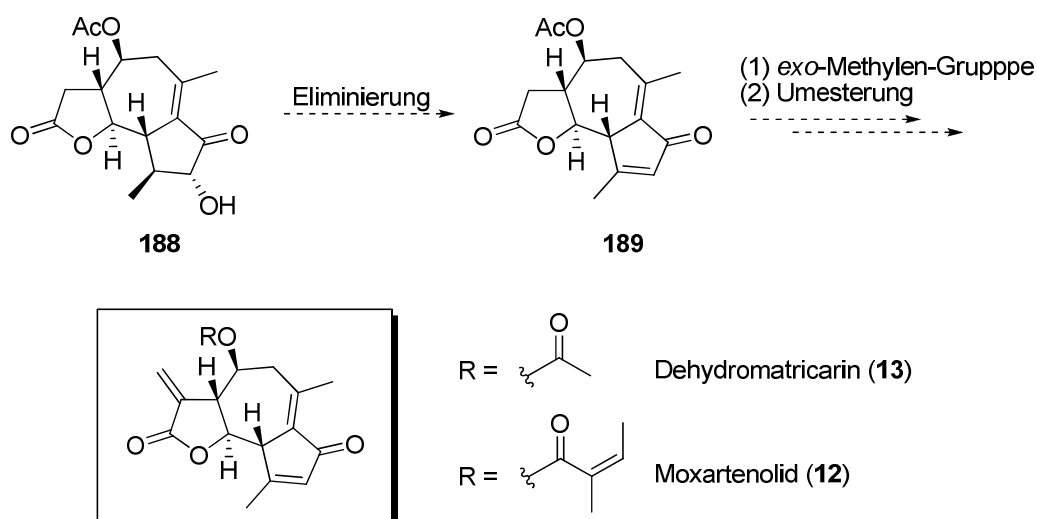
Reagenzien und Bedingungen: a) DDQ (3.5 Äquiv.), CH₂Cl₂/H₂O (16:13), RT, 44 h, 73%; b) Burgess-Reagenz (1.3 Äquiv.), Benzol, RT-50 °C, 24h, 0% (Produktgemisch)

Schema 54. PMB-Entschützung und versuchte *syn*-Eliminierung mit dem Burgess-Reagenz.

Der Alkohol **188** sollte anschließend zum Dienon **189** in einer *syn*-Eliminierung umgesetzt werden. Das Burgess-Reagenz^[177] ist ein mildes Reagenz, mit dem sich sekundäre und tertiäre Alkohole *syn*-selektiv zum Alken umsetzen lassen. Die *syn*-Selektivität resultiert dabei aus einem cyclischen Übergangszustand während der Eliminierung.^[177b,178] Neben der Möglichkeit zur Eliminierung lässt sich das Burgess-Reagenz aber z.B. auch zur Synthese von Nitrilen aus Amiden oder zur Synthese von Heterocyclen einsetzen. Diese und weitere Anwendungen werden in Übersichtsartikeln^[179] zum Burgess-Reagenz ausführlich beschrieben.

Beim Versuch, die *syn*-Eliminierung an **188** durchzuführen, wurde allerdings nicht wie erhofft das Dienon **189** erhalten, sondern nur ein nicht identifizierbares Produktgemisch (Schema 54).

Die verbleibenden Schritte zur Totalsynthese von Moxartenolid (**12**) sind die Umsetzung des Alkohols **188** zum Dienon **189** durch Eliminierung, die Einführung der *exo*-Methylen-Gruppe und die Umesterung der Esterseitenkette (Schema 55). Dabei wird allerdings schon nach der chemoselektiven Einführung der *exo*-Methylengruppe der Naturstoff Dehydromatricarin (**13**)^[17,25,26] erhalten, welcher aber wie in Abschnitt 1.1.1 bereits beschrieben, allerdings nur eine geringe biologische Aktivität im Vergleich zu Moxartenolid (**12**) aufweist.

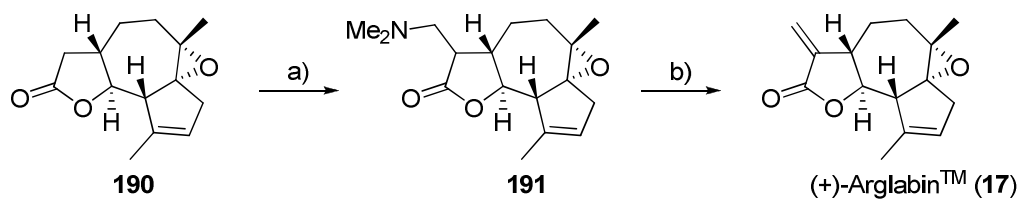


Schema 55. Verbleibende Schritte für die Totalsynthese von Moxartenolid (**12**).

Für die abschließende Veresterung der Hydroxy-Gruppe zum Angelat-Ester wurde von *Greene et al.* eine Methode gefunden, um eine Isomerisierung der *trans*-Doppelbindung im Angelat-Ester zur *cis*-Doppelbindung während der Veresterung zu verhindern.^[180] Dabei wird analog einer Yamaguchi-Veresterung zuerst ein gemischtes Anhydrid erzeugt und dann unter basenfreien Bedingungen verestert. Diese Methodik wurde später von *Ley et al.* während der Totalsynthese von Thapsigargin modifiziert, so dass auch eine Isolierung des gemischten Anhydrids möglich war.^[181]

2.3.4 Untersuchungen zur Einführung der *exo*-Methylengruppe

In der Totalsynthese von (+)-ArglabinTM (**17**) erfolgte die Einführung der *exo*-Methylengruppe als letzter Schritt der Syntheseroute, indem das Guaianolid **190** zuerst mit LiHMDS enolisiert und dann *in situ* mit Eschenmoser Salz zum Dimethylamino-Guaianolid **191** in 75% Ausbeute umgesetzt wurde. Ohne weitere Aufreinigung wurde **191** in das quartäre Ammoniumsalz mit Methyljodid überführt und durch Eliminierung mit Natriumhydrogencarbonat in einer Mannich-Reaktion zur entsprechenden *exo*-Methylengruppe in 80% umgesetzt, wodurch (+)-ArglabinTM (**17**) erhalten wurde (Schema 56).^[28,71]



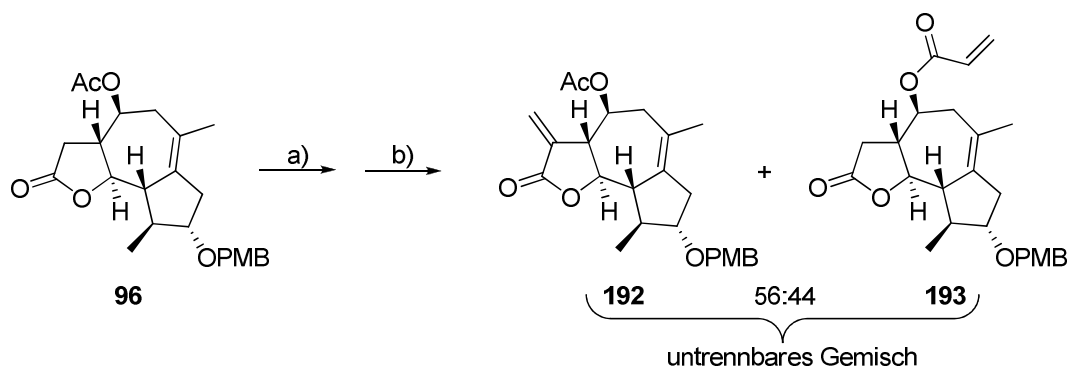
Reagenzien und Bedingungen: a) LiHMDS (2 Äquiv.), Eschenmoser Salz (2 Äquiv.), THF, -78 °C – RT, über Nacht, 75%; b) (i) MeI, MeOH, RT, 24 h, (ii) NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 80%

Schema 56. Einführung der *exo*-Methylengruppe in der Totalsynthese von ArglabinTM (**17**) nach Reiser *et al.*^[28,71]

Wie bereits im letzten Abschnitt 2.3.3.5 in Schema 55 beschrieben, sollte die *exo*-Methylengruppe chemoselektiv am Lactonring eingeführt werden, damit auf dem Weg zur Totalsynthese von Moxartenolid (**12**) ebenfalls der Naturstoff Dehydromatricarin (**13**) hergestellt werden kann.

Für die Testversuche wurde das Guaianolid-Grundgerüst **96** verwendet, da dieses zum einen in größeren Mengen vorhanden war als spätere Intermediate und zum anderen die entscheidenden funktionellen Gruppen (Lacton und Acetat) enthielt.

Bei einem ersten Versuch wurden die Standardbedingungen aus der ArglabinTM-Synthese mit LiHMDS als Base verwendet. Dabei wurde nach Einführung des Eschenmoser-Salzes und anschließender Mannich-Reaktion das Produkt **192** zusammen mit dem unerwünschten Nebenprodukt **193** als untrennbare Mischung in einem Verhältnis von 56:44 in einer Ausbeute von 27% über zwei Stufen erhalten und 32% des Edukts reisoliert (Schema 57). Somit erfolgte die Einführung der *exo*-Methylengruppe unselektiv. Es konnte auch kein Produkt isoliert werden, in dem sowohl der Lacton-Ring als auch die Acetat-Gruppe die *exo*-Methylengruppe enthielten.

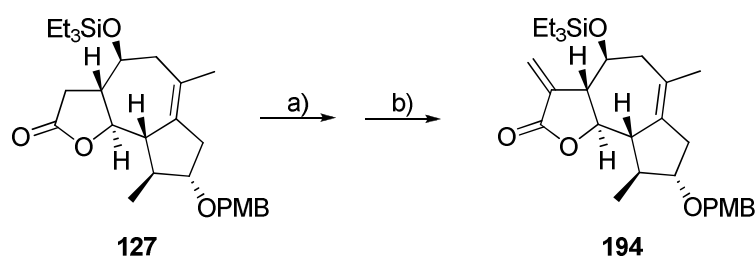


Reagenzien und Bedingungen: a) LiHMDS (2 Äquiv.), Eschenmoser Salz (2 Äquiv.), THF, -78 °C nach -10 °C, über Nacht; b) (i) MeI, MeOH, RT, 25 h, (ii) NaHCO₃, MeOH, 87h, 27% (2 Stufen, **192:193** = 56:44, 32% Edukt **96** reisoliert)

Schema 57. Versuch zur chemoselektiven Einführung der *exo*-Methylengruppe.

Bei weiteren Versuchen mit einem Überschuss an LiHMDS oder einem Wechsel zu KO^tBu als Base konnte hingegen kein Produkt isoliert werden. Ebenso war es nicht möglich, die *exo*-Methylengruppe mit LiHMDS als Base einzuführen, wenn statt des Acetats eine freie OH-Gruppe vorlag.

Wurde hingegen statt des Acetat-geschützten Guaianolid-Grundgerüsts **96** das TES-geschützte Guaianolid-Grundgerüst **127** als Substrat benutzt, so gelang die Synthese der *exo*-Methylengruppe in 35% über zwei Stufen (Schema 58).



Reagenzien und Bedingungen: a) LiHMDS (2 Äquiv.), Eschenmoser Salz (2 Äquiv.), THF, -78 °C – RT, 29 h; b) (i) MeI, MeOH, RT, 17h, (ii) NaHCO₃, EtOAc, RT, 25 h, 35% (2 Stufen)

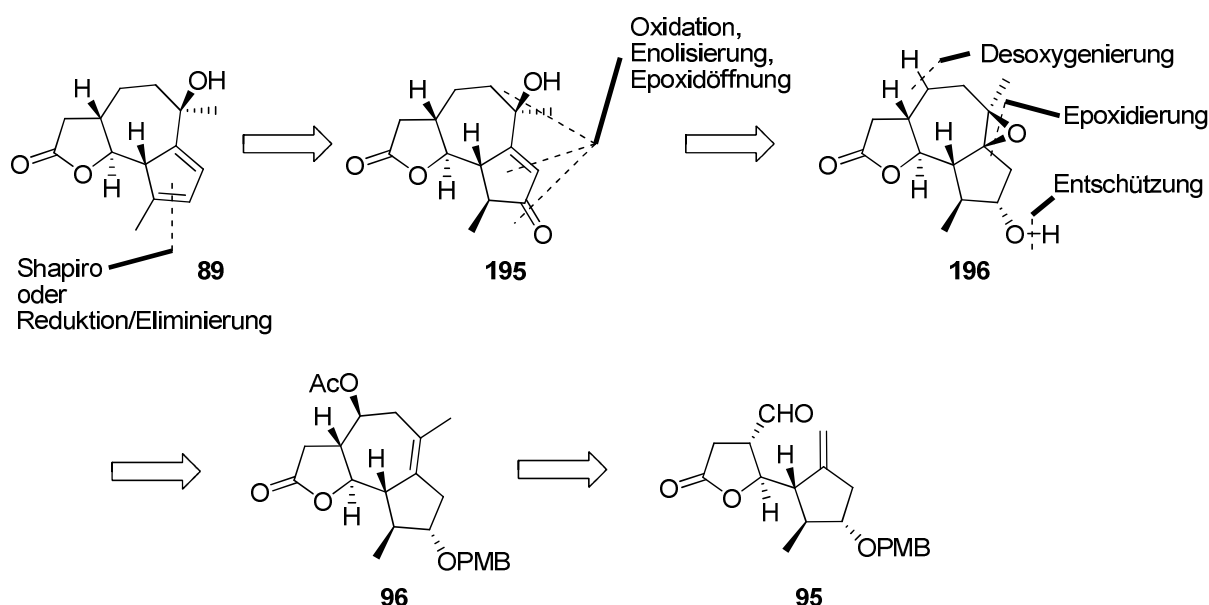
Schema 58. Einführung der *exo*-Methylengruppe am TES-geschützten Guaianolid-Grundgerüst **127**.

Metz et al. erreichten die einstufige Synthese der *exo*-Methylengruppe am Lactonring bei der Synthese von Eriolanin und Eriolangin mit Natriumhydrid als Base und Formaldehyd als Reagenz im geschlossenen Röhrchen bei 100 °C.^[182] Unter diesen Bedingungen konnte aber sowohl mit dem Acetat- als auch mit dem TES-geschützten Guaianolid **96** bzw. **127** kein Produkt erhalten werden.

Da damit gezeigt werden konnte, dass die *exo*-Methylengruppe zwar im Beisein der TES-Schutzgruppe eingeführt werden kann, aber die chemoselektive Einführung in Gegenwart der Acetat-Gruppe nicht möglich ist, muss evtl. für die weitere Totalsynthese von Moxartenolid (**12**) die Acetat-Gruppe gegen eine TES-Gruppe ausgetauscht werden, bevor die *exo*-Methylengruppe aufgebaut wird.

2.4 Untersuchungen zur Synthese des Guaianolid-Diens

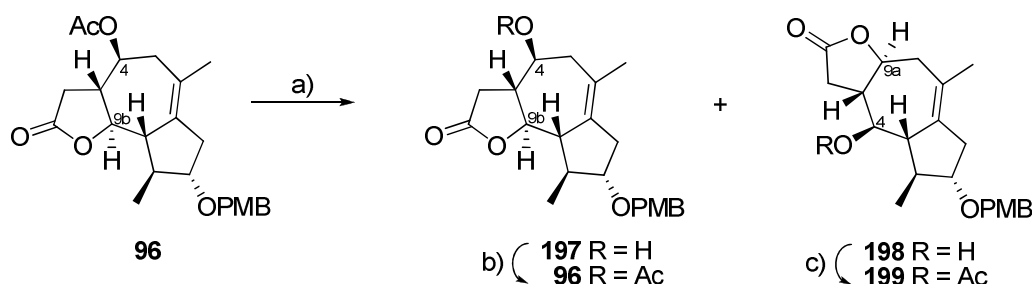
Im zweiten Teil der Arbeit wurden Untersuchungen zur Synthese des Guaianolid-Diens **89** unternommen, welches für die Synthese von Artemyriantholid D (**16**) und Arteminolid C (**9**) notwendig ist. Gemäß Vorarbeiten in der Gruppe von Prof. Reiser durch S. Mathai^[99] kann das Enon **195** aus dem Epoxy-Alkohol **196** dargestellt werden, welcher wiederum aus dem Guaianolid-Grundgerüst **96** durch PMB-Entschützung, Epoxidierung und Desoxygenierung zugänglich ist. Das Dien sollte aus dem Enon über eine Shapiro-Reaktion aufgebaut werden oder über eine Reduktions/Eliminierungssequenz entsprechend den Arbeiten von *Zhai et al.*^[15] und analogen Überlegungen von S. Kalidindi^[71] (Schema 59).



Schema 59. Retrosynthese für das Guaianolid-Dien **89**.

Ausgehend vom Guaianolid-Grundgerüst **96** wurde gemäß den Arbeiten von S. Mathai^[99] zuerst die Acetat-Gruppe mit Kaliumcarbonat in Methanol entfernt. Dabei wurden der Alkohol **197** in 73% Ausbeute und als Nebenprodukt der Alkohol **198** in 19% Ausbeute erhalten. Die Bildung des Nebenproduktes **198** lässt sich dadurch erklären, dass sich *in situ* der Lactonring von **197** öffnet und mit der neuen freien OH-Gruppe am C-4 zu **198** umlactonisiert. Solch eine Umlactonisierung wurde schon früher in der Gruppe von Prof. Reiser beobachtet.^[98] Die Strukturzuordnung erfolgte mit Hilfe von ^1H , ^{13}C und 2D-NMR-Spektren (COSY, HSQC, HMBC, NOESY) und wurde wegen der hohen Ähnlichkeit der NMR-Spektren durch zwei einfache Experimente zusätzlich untermauert: **197** und **198** wurden jeweils unter Standardbedingungen acetyliert, wobei man im Falle von **197** wieder

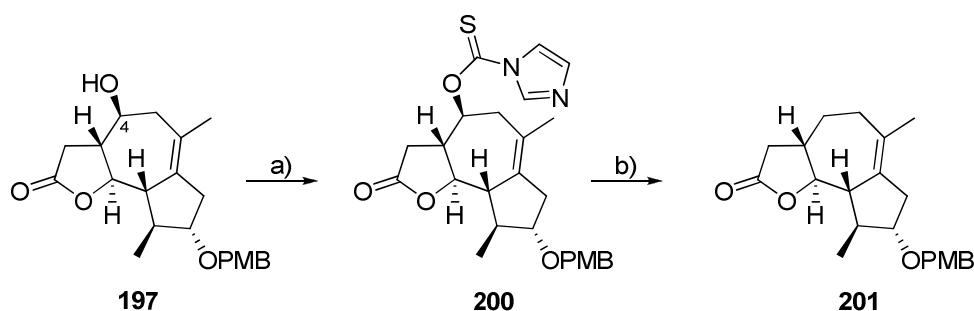
das Guaianolid-Grundgerüst **96** erhielt und im Falle von **198** das neue acetylierte Produkt **199**. Dadurch konnte die Struktur von **197** eindeutig bewiesen werden (Schema 60).



Reagenzien und Bedingungen: a) K_2CO_3 (0.55 Äquiv.), MeOH, 0 °C – RT, über Nacht, 73% **197** und 19% **198**; b) Ac_2O (2 Äquiv.), NEt_3 (2.5 Äquiv.), DMAP (0.2 Äquiv.), CH_2Cl_2 , RT, 3 h, 79%; c) Ac_2O (2 Äquiv.), NEt_3 (2.5 Äquiv.), DMAP (0.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , RT, über Nacht, 79%

Schema 60. Acetat-Entschützung von **96** und Strukturbeweis von **197** und **198** durch Acetalisierung.

Nach der Acetat-Entschützung erfolgte im nächsten Schritt die Desoxygenierung der freien C4-Hydroxygruppe. Hierzu wurde zuerst mit Thiocarbonyldiimidazol und DMAP **200** in sehr guter Ausbeute (96%) gebildet und dann in einer Barton McCombie-Desoxygenierung^[183,184,185] mit Tributylzinnhydrid und AIBN radikalisch zu **201** in mäßiger Ausbeute (66%) desoxygeniert (Schema 61).^[71,75,97,99]

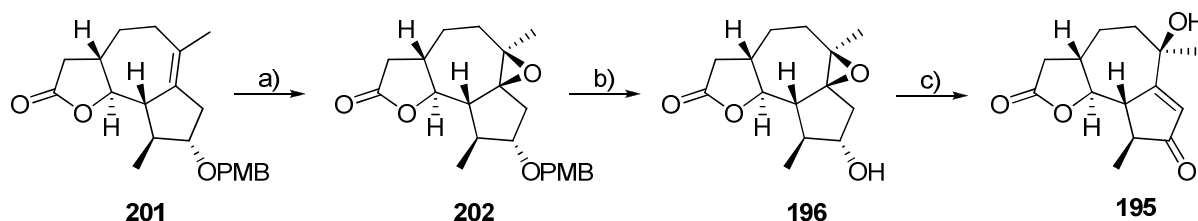


Reagenzien und Bedingungen: a) 1,1'- α -Thiocarbonyldiimidazol (6 Äquiv.), DMAP (0.5 Äquiv.), CH_2Cl_2 , RT, 2 h, 96%; b) $n-Bu_3SnH$ (6 Äquiv.), AIBN (0.5 Äquiv.), Toluol, 40-90 °C, 4 h, 66%.

Schema 61. Barton McCombie Desoxygenierung.

Nach der erfolgten Desoxygenierungs-Sequenz wurde die Doppelbindung in **201** mit *m*CPBA in guter Ausbeute (85%) zu **202** epoxidiert und anschließend die PMB-Gruppe oxidativ mit DDQ^[147] abgespalten (76%). Von S. Mathai wurde hingegen nicht mit *m*CPBA, sondern über eine Bromhydrin-Bildung mit $NaBrO_3/NaHSO_3$ epoxidiert.^[99] Wie bereits an einem analogen

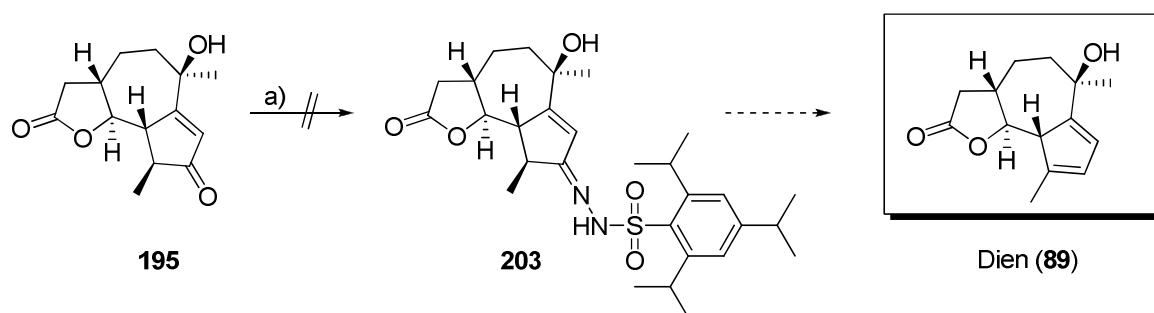
Beispiel in Abschnitt 2.3.3.1 gezeigt, wurde danach der Epoxy-Alkohol **196** mit Pyridiniumchlorochromat zum Enon **195** in sehr guter Ausbeute von 94% umgesetzt (Schema 62).^[99]



Reagenzien und Bedingungen: a) *m*CPBA (1.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C, 3.5 h, 85% (*dv* = 4:1); b) DDQ (1.75 Äquiv.), CH₂Cl₂/H₂O (13:7), RT, 3.5 h, 76%; c) PCC (1.3 Äquiv.), 4 Å MS, CH₂Cl₂, RT, über Nacht, 94%

Schema 62. Dreistufige Synthese des Enons **195** aus **201**.

Mit dem Enon **195** sollte anschließend eine Shapiro-Reaktion^[186,187] durchgeführt werden, um aus dem α,β -ungesättigten System in **195** das Dien **89** darzustellen. Synthesen eines Diens aus einem Enon über eine Shapiro-Reaktion sind in der Literatur bekannt.^[188] In der klassischen Shapiro-Reaktion wird mit *p*-Toluolsulfonylhydrazid das benötigte Hydrazone gebildet. Für die nachfolgende Shapiro-Reaktion wird dabei aber oftmals ein Überschuss einer starken Base (z.B. *n*-BuLi, MeLi oder LDA) benötigt, was an der *ortho*-Lithiierung des Tosylringes liegt.^[187, 189] *Bond et al.* fanden heraus, dass sich dies vermeiden lässt, wenn statt dem *p*-Toluolsulfonylhydrazid das entsprechende Trisylhydrazid verwendet wird, in dem die beiden *ortho*-Positionen durch eine *iso*-Propylgruppe blockiert sind.^[189] Zudem bildet sich aus dem Trisylhydrazone nach Zugabe von Base das intermediäre Vinylanion schneller als beim analogen Tosylhydrazone.^[189] Daher sollte auch in der geplanten Shapiro-Reaktion das Trisylhydrazid verwendet werden.

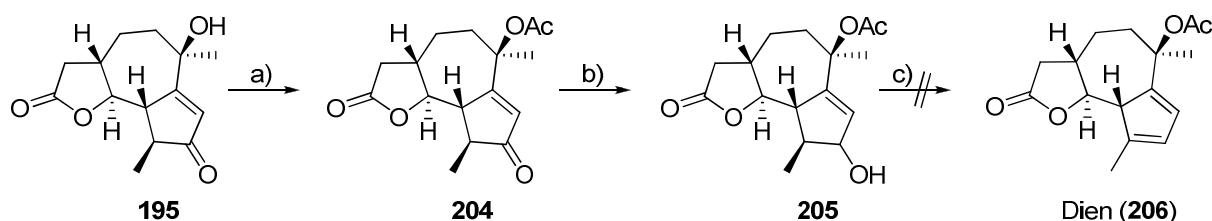


Reagenzien und Bedingungen: a) Trisylhydrazid (1 Äquiv.), THF, RT, 3d.

Schema 63. Geplante Shapiro-Reaktion zur Synthese des Guaianolid-Diens (**89**).

Allerdings schlug der Versuch, aus dem Enon **195** mit Trisylhydrazid das Hydrazon **203** zu bilden, fehl und es konnte nur ein nicht identifizierbares Produktgemisch erhalten werden (Schema 63). Testversuche, das Trisylhydrazon aus einfachem Cyclopentenon und Trisylhydrazid zu bilden (in THF, CH₃CN/HCl^[189], MeOH) waren ebenfalls nicht erfolgreich.

Daher wurde nachfolgend versucht, das Acetatgeschützte Dien **206** über eine Reduktions/Eliminierungs-Sequenz darzustellen. Zuerst wurde die freie OH-Gruppe in **195** als Acetat in sehr guter Ausbeute (96%) geschützt, um ein zu *Zhai et al.*^[15] analoges Substrat zu erhalten und danach das Enon mit NaBH₄/CeCl₃ zum Allylkohol **205** reduziert (63%). Da der Allylkohol **205** als Diastereomerenmischung (*dv* = 65:35) erhalten wurde, sollte eine E1-Eliminierung mit Triflat als Abgangsgruppe erfolgen.^[28,71] Allerdings konnte dabei kein Produkt **206** erhalten werden (Schema 64).



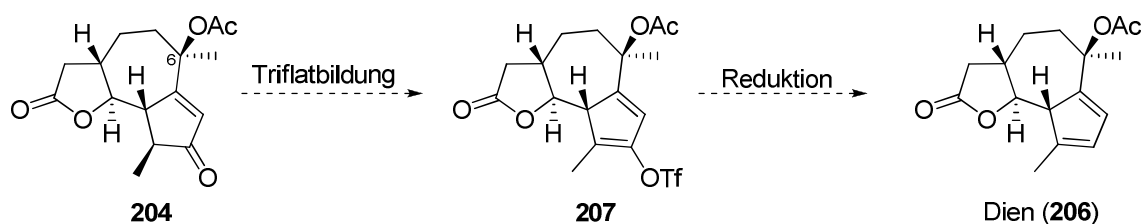
Reagenzien und Bedingungen: a) Ac₂O (2 Äquiv.), NEt₃ (2.5 Äquiv.), DMAP (0.1 Äquiv.), CH₂Cl₂, RT, über Nacht, 96%; b) NaBH₄ (3 Äquiv.), CeCl₃ (1 Äquiv.), MeOH, RT, 0 °C – RT, über Nacht, 63% (*dv* = 65:35); c) Tf₂O (1.5 Äquiv.), Pyridin (5 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h

Schema 64. Reduktions-Eliminierungs-Route zur Synthese des Diens **206**.

Zur Fertigstellung der Synthese des Diens **206** müssten noch weitere Eliminierungsmethoden getestet werden, oder die Reduktion des Enons müsste diastereoselektiv erfolgen, damit eine selektive *anti*- oder *syn*-Eliminierung möglich wäre.

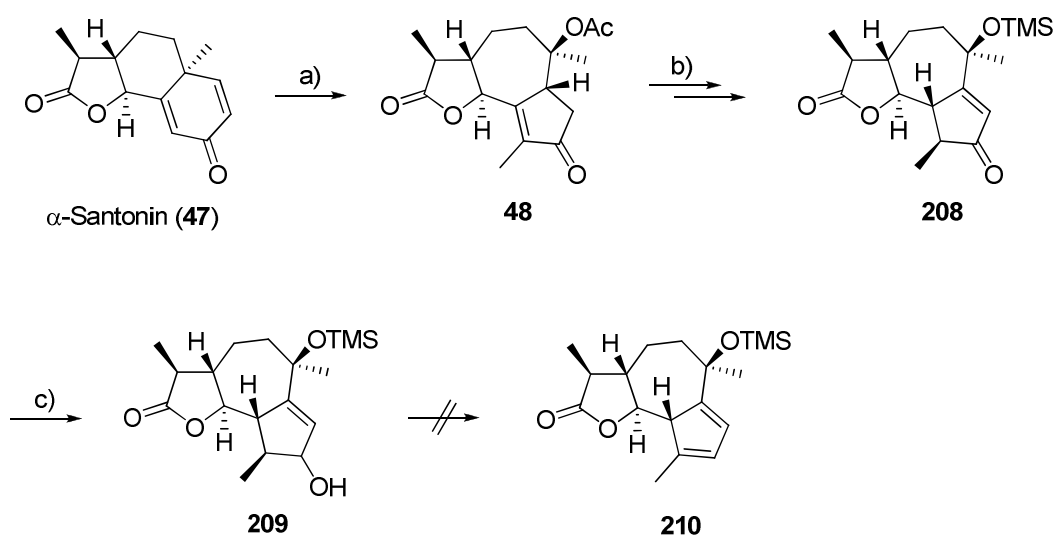
Eine weitere Möglichkeit, um unter milden Bedingungen aus einem Keton das korrespondierende Alken zu synthetisieren, wäre die Reduktion des entsprechenden Vinyltriflates. Über eine einfache Enolisierung eines Ketons können durch Abfangen des Enolats mit einem Triflatreagenz (z.B. Tf₂O, Tf₂NPh) Vinyltriflate gebildet werden. Die synthetische Bedeutung dieser Vinyltriflate liegt insbesondere in der Fähigkeit, neue Bindungen zu bilden (z.B. durch Heck-Reaktion). Eine weitere synthetisch wertvolle Transformation ist die Reduktion von Enol-Trifaten zum Alken.^[190] Eine Standardmethode dafür ist ein System bestehend aus *n*-Bu₃SnH/Pd(PPh₃)₄.^[191]

Für die Anwendung zur Synthese des Diens **206** müsste z.B. von **204** ausgegangen werden, da in **204** die C6- Hydroxygruppe geschützt ist, um eine Triflatbildung dieser Hydroxygruppe zu verhindern. Anschließend müsste das Enol-Triflat **207** aus **204** durch chemoselektive Enolisierung des Ketons erfolgen. Dies sollte möglich sein, da Ketone leichter zu enolisieren sind als Lactone und Acetate. Eine anschließende Reduktion des Triflates **207** sollte damit das Acetat-geschützte Dien **206** ergeben (Schema 65).



Schema 65. Mögliche Synthese des Diens **206** über eine Reduktion des entsprechenden Enol-Triflates **207**.

Erst kürzlich wurden von *Jeong-Hun Sohn* Arbeiten zum strukturell sehr ähnlichen Dien **210** für die Synthese von Arteminoliden veröffentlicht.^[19d] Hierbei wurde von α -Santonin (**47**) ausgegangen, welches photochemisch zu **48** umgelagert wurde. Nach weiteren sechs Stufen wurde so das Guaianolid **208** erhalten, welches mit $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$ zum Allylalkohol **209** reduziert wurde.



Reagenzien und Bedingungen: a) $h\nu$, AcOH, RT, 20 h, 38%; b) sechs Stufen, 70%; c) NaBH_4 (1 Äquiv.), $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1 Äquiv.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 0 °C, 30 min, 85 % ($d\nu = 1.6:1$)

Schema 66. Synthese des Guaianolid-Dien-Vorläufers **209** aus α -Santonin von *J.-H. Sohn*.^[19d]

Der Allylalkohol **209** ist strukturell sehr ähnlich zu dem Allylalkohol **205**. Allerdings gelang es auch *Sohn* nicht, den Allylalkohol **209** zum entsprechenden Dien **210** umzusetzen. Hierbei konnte sowohl durch eine Mesylierung als auch durch eine Triflatbildung der OH-Gruppe in **209** mit anschließender Eliminierung mit verschiedenen Basen das Dien **210** nicht erhalten werden. *Sohn* geht davon aus, dass das Dien **210** zu instabil ist, um isoliert werden zu können und schlägt vor, **210** *in situ* zu synthetisieren und sofort mit einem Dienophil abzufangen.

2.5 Untersuchungen zur Synthese von Chinensiolid B

Die monomeren Guaianolide Chinensiolid A (**211**), B (**212**) und C (**213**) wurden 2002 von *Ando et al.* aus *Ixeris chinensis* isoliert.^[192] Nur vier Jahre später isolierte die gleiche Gruppe die beiden monomeren Guaianolide Chinensiolid D (**214**) und das zuckerhaltige Chinensiolid E (hier nicht gezeigt) (Abbildung 16).^[193]

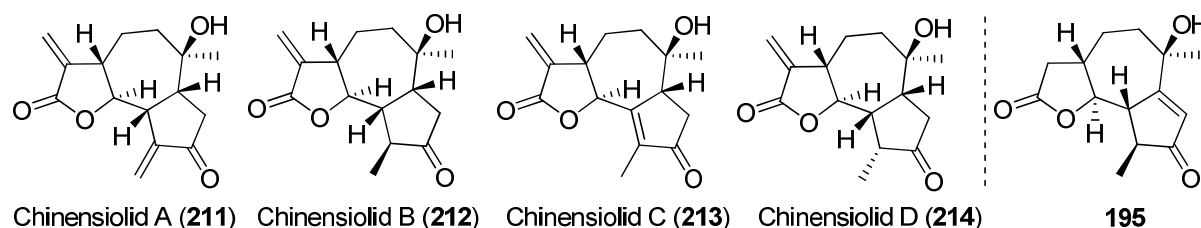


Abbildung 16. Chinensiolid A-D und das Enon **195**.

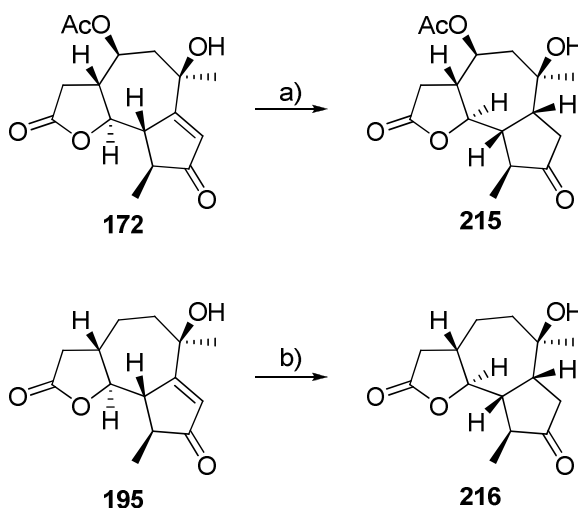
Chinensiolid A (**211**), B (**212**) und C (**213**) hemmen die Auslösung von ICAM-1.^[193] Weiterhin sind Chinensiolid B (**212**) und C (**213**) gegenüber den menschlichen Lungenkrebszellen HepG2 und gegenüber den menschlichen Lungen-Fibroblastenzellen WI-38 und VA-13 zytotoxisch.^[193,194]

Die erste Totalsynthese von Chinensiolid B (**212**) wurde 2010 von *Elford* und *Hall* in 15 Stufen ausgehend von (*R*)-Carvon und einer Gesamtausbeute von 6.7% erzielt.^[195]

Wie in Abschnitt 2.4 erwähnt, wurde das Enon **195** in der Gruppe von Prof. Reiser bereits von S. Mathai^[99] im Rahmen ihrer Arbeiten an der Totalsynthese von Chinensiolid B (**212**) synthetisiert. Um die Totalsynthese abzuschließen, sind eine stereoselektive Reduktion der Doppelbindung im Enon und die Einführung der *exo*-Methylengruppe notwendig. Wie S. Mathai zeigte, funktionierte die Alkylierung des Lactonringes am Enon **195** mit dem Eschenmosersalz für die spätere Bildung der *exo*-Methylengruppe über Quartärnisierung und

Eliminierung (für eine analoge Einführung der *exo*-Methylengruppe siehe Abschnitt 2.3.4) nicht.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die selektive Reduktion der Doppelbindung im Enon für die Totalsynthese von Chinensiolid B (**212**) untersucht. In einem ersten Versuch wurde das Enon **172**, welches eine zusätzliche Acetatgruppe enthält, unter Standardbedingungen mit Palladium/Wasserstoff hydriert, wodurch das Keton **215** diastereoselektiv ($dv = 85:15$ roh, $dv = 92:8$ nach Aufreinigung) mit der benötigten Stereochemie (ermittelt durch 2D-NMR), wie sie auch in Chinensiolid B (**212**) zu finden ist, erhalten wurde. Analog konnte das Enon **195** mit Palladium/Wasserstoff diastereoselektiv zu **216** hydriert werden ($dv = 90:10$ roh, $dv > 96:4$ nach Aufreinigung), wobei die Stereochemie analog zu **215** zugeordnet wurde. In beiden Fällen war es möglich, das benötigte Diastereomer durch Säulenchromatographie anzureichern (Schema 67).



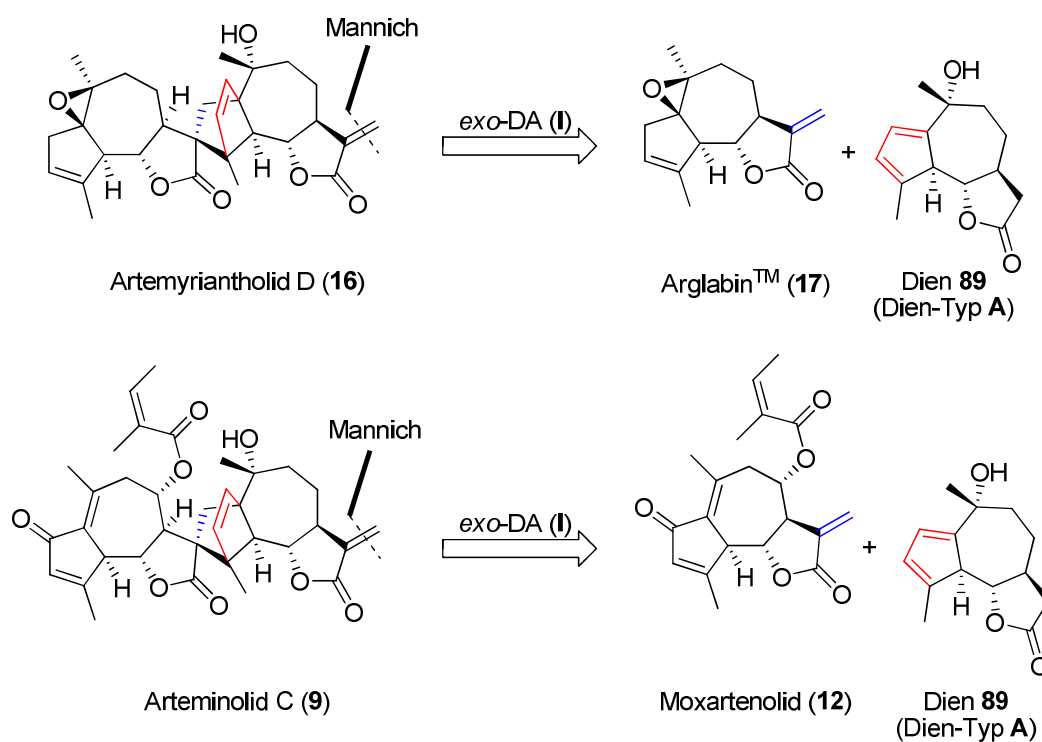
Reagenzien und Bedingungen: a) H_2 (1 atm), Pd/C (10 mol%), MeOH, RT, über Nacht, 53-88% (88% roh, $dv = 85:15$; 53% nach Aufreinigung $dv = 92:8$); b) H_2 (1 atm), Pd/C (10 mol%), MeOH, RT, 2 h, 69-90% (90% roh, $dv = 90:10$, 69% nach Aufreinigung: $dv > 96:4$)

Schema 67. Hydrierung der Enon-Doppelbindung.

In der Verbindung **216** fehlt letztendlich nur noch die *exo*-Methylengruppe, um die Totalsynthese von Chinensiolid B (**212**) abzuschließen. Beim Versuch, die *exo*-Methylengruppe über das Eschenmosersalz mit nachfolgender Mannich-Reaktion (siehe Abschnitt 2.3.4) einzuführen, konnte allerdings kein Produkt isoliert werden, was unter Umständen an der nicht chemoselektiven Reaktion mit der Carbonylgruppe lag.

3 Zusammenfassung

Das Ziel der Arbeit war die Totalsynthese von Artemyriantholid D (**16**)^[27] und Arteminolid C (**9**)^[18,19,22] über eine biomimetische *exo*-Diels-Alder-Reaktion (**I**) (vgl. Abschnitt 1.1.1). Artemyriantholid D (**16**) ist ein dimeres Guaianolid bestehend aus den beiden Monomeren ArglabinTM(**17**) und einem Dien **89**, während Arteminolid C (**9**) analog dazu aus dem gleichen Dien **89** und Moxartenolid (**12**) aufgebaut ist (Schema 68).

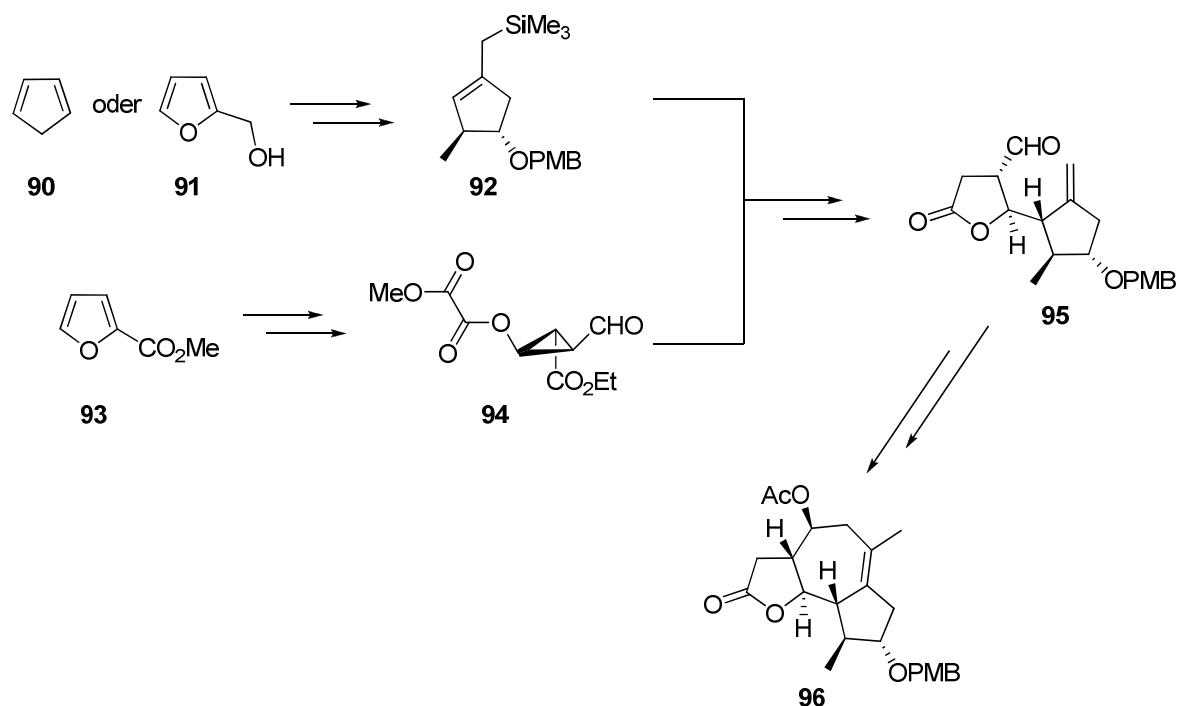


Schema 68. Retrosynthetische Betrachtung der dimeren Guaianolide Artemyriantholid D (**16**) und Arteminolid C (**9**) über eine *exo*-selektive Diels-Alder-Reaktion **I** (*exo*-DA **I**) aus jeweils einem Guaianolid mit einem Guaianolid-Dien **89** des Typs A. Die Einteilung der Diels-Alder-Reaktionstypen und der Guaianolid-Dien-Typen ist in der Einleitung (Abschnitt 1.1) beschrieben.

ArglabinTM (**17**) wurde bereits 2007 von Reiser *et al.*^[71] synthetisiert, so dass für die geplanten biomimetischen Diels-Alder-Reaktionen noch Moxartenolid (**12**) und das Dien **89** aufgebaut werden sollten. An deren Synthese arbeitete bereits S. Kalidindi^[71] in seiner Dissertation, so dass die vorliegende Arbeit eine Weiterführung seiner Dissertation ist.

Die Synthese des Guaianolid-Grundgerüsts **96**, das für die geplanten Synthesen benutzt wurde, war bereits in der Gruppe von Prof. Reiser bekannt.^[28,71] Das Allylsilan **92** wurde aus Furfurylalkohol (**91**) hergestellt (Abschnitt 2.2.1) und der Cyclopropylaldehyd **94** aus

Furansäuremethylester (**93**). Der Lactonaldehyd **95** war aus dem Allylsilan **92** und dem Cyclopropylaldehyd **94** über eine Hosomi-Sakurai-Allylierung mit einer nachfolgenden Retro-Aldol-Lactonisierungskaskade zugänglich (Abschnitt 2.2.3) und wurde daraufhin in drei weiteren Stufen (Allylierung, Schützung der freien OH-Gruppe und Ringschluss-Metathese) zum Guaianolid-Grundgerüst **96** aufgebaut (Abschnitt 2.2.4, Schema 69).



Schema 69. Verkürzte Darstellung des Guaianolid-Grundgerüsts **96** nach Reiser *et al.* ^[28,70,71]

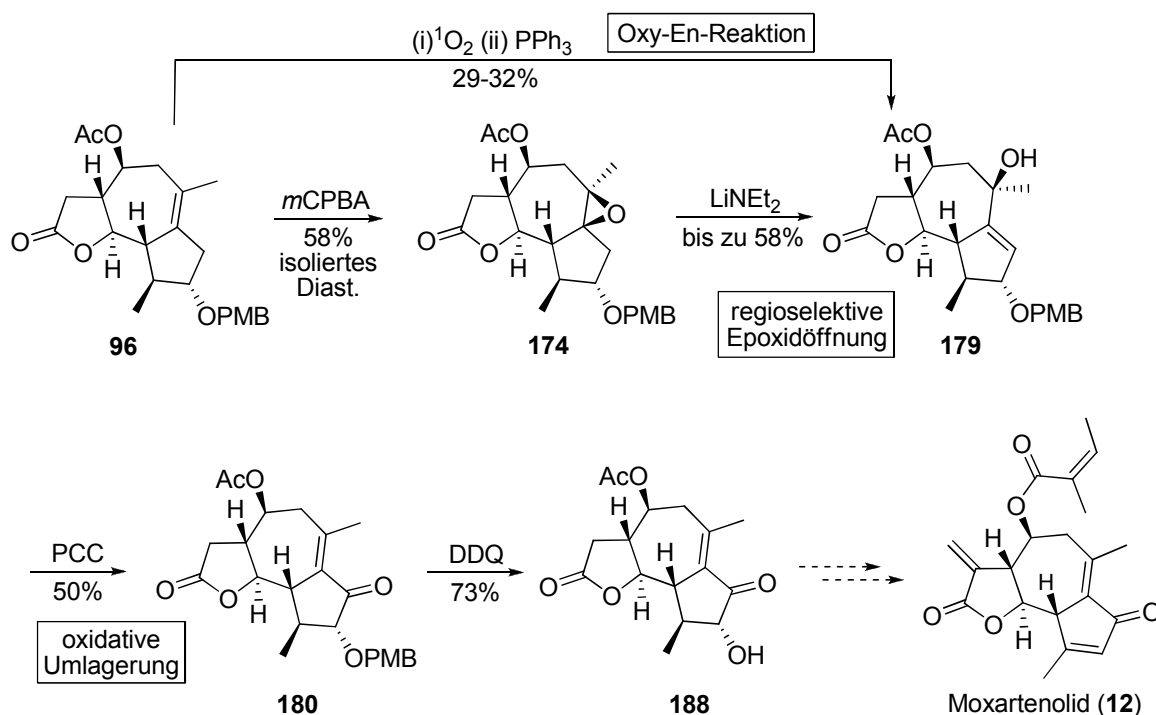
Im Rahmen einer vom Autor der vorliegenden Dissertation betreuten Bachelorarbeit^[80] wurde die Herstellung des Allylsilans **92** zur Ausbeutesteigerung und zur Reduktion des Arbeitsaufwandes optimiert und von Cyclopentadien (**90**) ausgehend synthetisiert. Die Ergebnisse dieser Bachelorarbeit wurden in die vorliegende Dissertation mit aufgenommen (Abschnitt 2.2.2).

Ein Schlüsselschritt bei den Untersuchungen zur Synthese von Moxartenolid (**12**) aus dem Guaianolid-Grundgerüst (**96**) war die Einführung der Oxo-Funktionalität an der C-7 Position. Daher wurden zuerst Versuche zur allylischen Oxidation am Lactonaldehyd **95** nach Überlegungen von S. Kalidindi^[71] unternommen, die aber nicht geeignet waren, um die Totalsynthese auf diesem Weg weiterzuführen (Abschnitt 2.3.1).

Versuche, um die benötigte OH-Funktionalität über eine Kaskadenreaktion bestehend aus einer Sulfinyl-En-Reaktion mit einer nachfolgenden Mislow-Braverman-Evans-Umlagerung

einzuführen, schlugen fehl, so dass auch dieser Weg nicht weiter verfolgt wurde. (Abschnitt 2.3.2).

Über eine dreistufige Reaktionssequenz konnte die benötigte Keto-Gruppe an der C-7 Position letztendlich erfolgreich eingebracht werden. Hierzu wurde zuerst **96** epoxidiert, danach das Epoxid regioselectiv mit Lithiumdiethylamid zum tertiären Allylalkohol **179** geöffnet und anschließend mit Pyridiniumchlorchromat oxidativ zum Enon **180** umgelagert (Abschnitte 2.3.3.2 und 2.3.3.4). Ebenso konnte im Enon **180** die PMB-Gruppe bereits erfolgreich abgespalten werden, wobei der Versuch, die Hydroxygruppe mit dem Burgess-Reagenz zu eliminieren scheiterte (Abschnitt 2.3.3.5). Dennoch konnte mit **188** bereits ein guter Vorläufer für die weitere Totalsynthese von Moxartenolid (**12**) dargestellt werden.

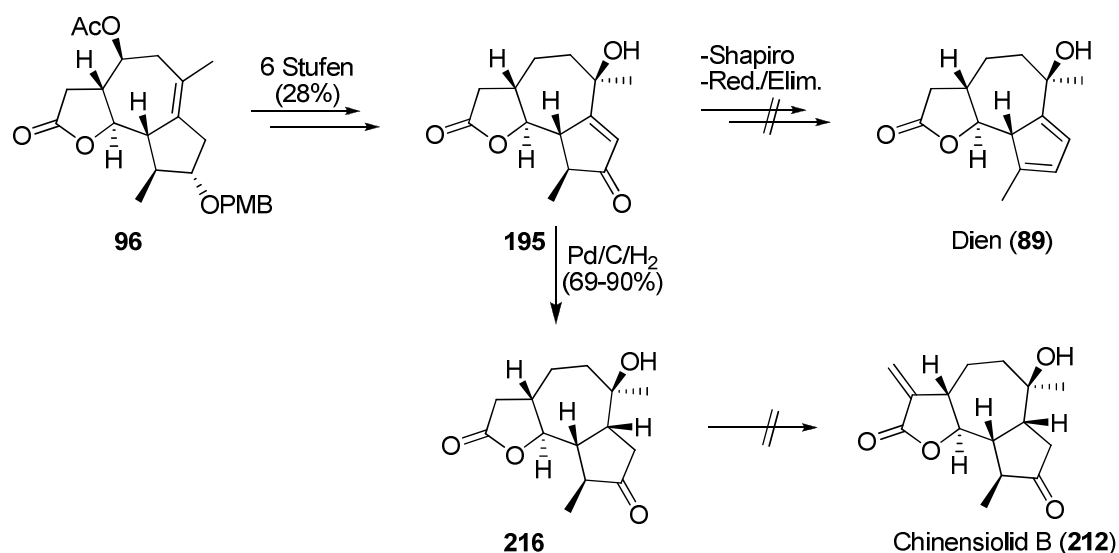


Schema 70. Übersicht über die erfolgreichen Schlüsselschritte bei den Untersuchungen zur Totalsynthese von Moxartenolid (**12**).

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der tertiäre Allylalkohol **179** aus dem Guaianolid-Grundgerüst **96** über eine Oxy-En-Reaktion mit nachfolgender Reduktion des intermediären Hydroperoxids synthetisiert werden kann (Abschnitt 2.3.3.3, Schema 70). Versuche, einen zu **179** analogen tertiären Allylalkohol über eine Reduktion eines Enons (**172**) mit anschließender chemoselektiver Schützung darzustellen, scheiterten hingegen (Abschnitt 2.3.3.1).

Die *exo*-Methylengruppe konnte zwar an dem TES-geschützten Derivat **127** eingeführt werden, allerdings gelang die chemoselektive Einführung der *exo*-Methylengruppe in **96** nicht (Abschnitt 2.3.4).

Im letzten Teil der Arbeit wurde an der Synthese des Diens **89** gearbeitet. Hierzu wurde nach den Arbeiten von S. Mathai^[99] aus der Gruppe von Prof. Reiser das Enon **195** aus dem Guaianolid-Grundgerüst **96** in sechs Stufen dargestellt, wobei eine alternative Epoxidierungsvariante verwendet wurde. Versuche, das Dien **89** aus dem Enon **195** über eine Shapiro-Reaktion bzw. über eine Reduktions/Eliminierungssequenz gemäß Arbeiten von Zhai *et al.*^[15] und Überlegungen von S. Kalidindi^[71] darzustellen, scheiterten allerdings (Abschnitt 2.4, Schema 71).



Schema 71. Übersichtsschema für die Versuche zur Synthese des Diens **89** und von Chinensiolid B (**212**).

Dennoch konnte die Doppelbindung von **195** mit Pd/C/H₂ diastereoselektiv zu **216** reduziert werden. Der Versuch, die *exo*-Methylengruppe in **216** einzuführen, um die Totalsynthese von Chinensiolid B (**212**) abzuschließen, an der bereits S. Mathai^[99] arbeitete, war hingegen nicht erfolgreich (Abschnitt 2.5, Schema 71).

4 Experimentaltteil

Allgemeines

Wasserempfindliche Reaktionen wurden in ofengetrockneten oder im Vakuum ausgeheizten Schlenkkolben bzw. Schlenkrohren unter Stickstoffatmosphäre und Benutzung der Schlenktechnik durchgeführt. Stickstoff wurde zur Reinigung durch einen mit BTS-Katalysator gefüllten Turm (mit Heizung), danach zur Trocknung durch einen mit Blaugel und abschließend durch einen mit Sicapent gefüllten Turm geleitet.

^1H -NMR, ^{13}C -NMR Spektren wurden auf einem Bruker Avance 300 (300 MHz), einem Bruker Avance 400 (400 MHz) oder einem Bruker Avance 600 (600 MHz) an der Universität Regensburg aufgenommen. Die Messung von 2D-Spektren (**COSY**, **HSQC**, **HMBC**, **NOESY**) erfolgte in der NMR-Abteilung der Universität Regensburg. Die chemische Verschiebung δ wird in ppm (parts per million) angegeben. Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben. Die Kalibrierung erfolgte auf den jeweiligen Lösungsmittelrestpeak des angegebenen deuterierten Lösungsmittels. Das Aufspaltungsmuster wird mit folgenden Abkürzungen angegeben: s = Singulett, bs = breites Singulett, d = Dublett, t = Triplett, dd = Dublett von Dublett, ddd = Dublett von Dublett von Dublett, dt = Dublett von Triplett, dq = Dublett von Quartett, q = Quartett, m = Multiplett. Die Art des Kohlenstoffatoms (primär, sekundär, tertiär, quartär) wird in Klammern angegeben. Dabei steht „+“ für primäres bzw. tertiäres Kohlenstoffatom, „-“ für sekundäres Kohlenstoffatom und „C_q“ für quartäres Kohlenstoffatom. Ermittelt wurde dies durch die zusätzliche Aufnahme von ^{13}C -DEPT-135 und ^{13}C -DEPT-90-Spektren.

Dünnschichtchromatographie wurde mit Merck Silica Gel Platten 60 F₂₅₄ durchgeführt. Die Visualisierung erfolgte durch UV-Licht (254 nm) oder mit angemessenen Färbereagenzien (Vanillin/Schwefelsäure, Molybdätdiphosphorsäure).

Säulenchromatographie erfolgte mit Kieselgel (63-200 μm) bzw. Flash-Kieselgel (40-63 μm), das von der Firma Merck bezogen wurde.

Drehwerte $[\alpha]_D^{RT}$ wurden am Polarimeter P8000T der Firma Krüss Optronic GmbH bei einer Wellenzahl von 589 nm bei Raumtemperatur gemessen.

Schmelzpunkte wurden an einem Büchi 510 Schmelzpunkt-Messgerät bestimmt und sind nicht korrigiert.

IR-Spektren wurden auf einem FT-IR Spektrometer Excalibur FTS3000 mit Specac Golden Gate und einem Diamond Single Reflection ATR-System gemessen.

Niedrig (**LRMS**) und hochaufgelöste (**HRMS**) **Massenspektren** wurden in den Abteilungen der Zentralen Analytik der Universität Regensburg gemessen.

Für die Erzeugung von Ozon wurde ein Fischer OZ500 MM **Ozongenerator** verwendet.

Lösungsmittel

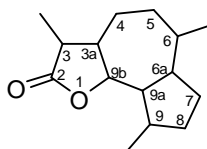
Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol und Benzol wurden über Natrium getrocknet und destilliert und anschließend im Dunklen über Natriumdraht unter Stickstoffatmosphäre in Schlenkflaschen aufbewahrt.

Dichlormethan wurde über Calciumhydrid getrocknet und destilliert und anschließend unter Stickstoffatmosphäre im Dunklen über Molsieb (4 Å) gelagert.

Petrolether (40-60 °C), Ethylacetat und Dichlormethan für die Säulenchromatographie wurden destilliert.

Nummerierungen/Benennungen

Die Nummerierungen und Benennungen der Guaianolide erfolgten (sofern nicht anders angegeben) nach folgendem Muster:



3,4-Epoxycyclopenten (107) ^[80,86]

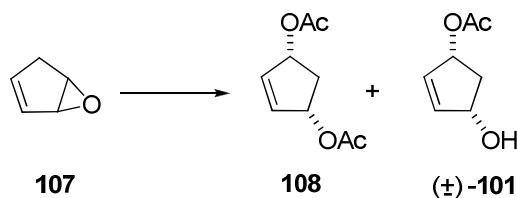
Durchführung mit den hier angegebenen Mengen und Versuchsergebnissen wurden in veränderter Form aus der Bachelorarbeit von C. Stanglmair^[80] entnommen:

In einem 500 ml Schlenkkolben wurde unter N₂-Atmosphäre wasserfreies Natriumcarbonat (33.6 g, 317 mmol, 2.5 Äquiv.) in trockenem Dichlormethan (150 ml) vorgelegt, frisch gecracktes Cyclopentadien^[85, 86a] (21 ml, 16.8 g, 254 mmol, 2 Äquiv.) hinzugefügt und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde über einen Tropftrichter mit aufgesetztem Blasenähler Peressigsäure (35 ml, 127 mmol, 24% in Essigsäure ermittelt durch Titration^[196], 1 Äquiv.) mit wasserfreiem Natriumacetat (417 mg, 5.08 mmol, 0.04 Äquiv.) langsam unter kräftigem Rühren zugetropft. Nach beendeter Gasentwicklung wurde noch weitergerührt und mit Kaliumiodid-Stärkepapier^[86c] auf Peroxid getestet. Nach negativem Test auf Peroxid wurde noch für weitere 4 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend die Reaktionsmischung über eine Fritte abgesaugt und mit Dichlormethan (ca. 500 ml) nachgewaschen. Die so erhaltene Lösung wurde am Rotationsverdampfer bis zu einem Unterdruck von 500 mbar und einer Wasserbadtemperatur von 40 °C eingengt. Man erhielt auf diese Weise das Epoxid **107** in Dichlormethan (18.89 g Rohmischung; ca. 6.3 g Epoxid in ca. 12.6 g Dichlormethan; max. 77 mmol Epoxid) als gelbe Lösung.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.33-2.44 (m, 1H), 2.58-2.68 (m, 1H), 3.78-3.84 (m, 1H), 3.87-3.94 (m, 1H), 5.95-6.01 (m, 1H), 6.11-6.17 (m, 1H)

(1R,3S)-cyclopent-4-en-1,3-diyl diacetat (108)

und

(±)-4-hydroxycyclopent-2-enyl acetat (101)

Durchführung mit den hier angegebenen Mengen und Versuchsergebnissen wurden in veränderter Form aus der Bachelorarbeit von C. Stanglmair^[80] entnommen:

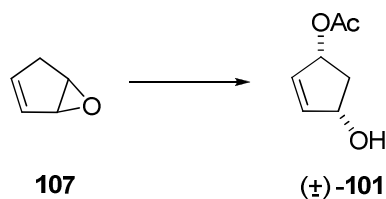
In einem 500 ml Schlenkkolben wurde unter N₂-Atmosphäre Pd(PPh₃)₄ (445 mg, 0.385 mmol, 0.5 mol%) in trockenem THF (100 ml) gelöst, mit Essigsäureanhydrid (15.2 ml, 161 mmol, 2.1 Äquiv.) versetzt und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde über einen Tropftrichter das Epoxid **107** (18.89 g Rohmischung; ca. 6.3 g Epoxid in ca. 12.6 g Dichlormethan; max. 77 mmol Epoxid, 1 Äquiv.) gelöst in THF (40 ml) innerhalb von 40 min zugetropft und für 1.5 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung über Kieselgel filtriert, mit Diethylether (ca. 200 ml) nachgewaschen und auf ca. 250 ml eingeeengt. Die verbleibende Lösung wurde mit Wasser gewaschen und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das in Lösung enthaltene Rohprodukt durch Entfernen des Lösungsmittels direkt auf Kieselgel immobilisiert und per Säulenchromatographie (Petrolether:Ethylacetat = 9:1 bis 1:1) aufgereinigt. Das Produkt **108** (6.41 g, 35 mmol, 27% über zwei Stufen ausgehend von **90**) wurde als gelbes Öl, und das Produkt (±)-**101** (2.23 g, 16 mmol, 12% über zwei Stufen ausgehend von **90**) als gelber Feststoff erhalten.

108

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.73 (dt, *J* = 3.8, 15.0 Hz, 1H), 2.05 (s, 6H), 2.76-2.94 (m, 1H), 5.54 (dd, *J* = 3.8, 7.6 Hz, 2H), 6.04-6.12 (m, 2H)

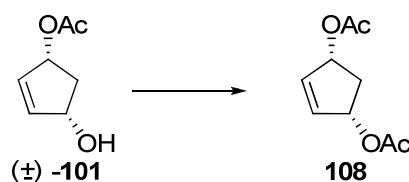
(±)-101

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.65 (dt, *J* = 3.8, 14.7 Hz, 1H), 1.82-2.00 (bs, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.80 (dt, *J* = 7.4, 14.7 Hz, 1H), 4.76-4.67 (m, 1H), 5.46-5.52 (m, 1H), 5.95-5.6.01 (m, 1H), 6.08-6.14 (m, 1H)

(±)-4-hydroxycyclopent-2-enyl acetat (101)^[86c,90]

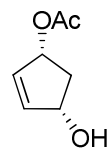
In einem ausgeheizten 250 ml Schlenk Kolben wurde unter N₂-Atmosphäre Pd(PPh₃)₄ (176 mg, 0.152 mmol, 0.2 mol%) zu trockenem Tetrahydrofuran (80 ml) gegeben und bis zum vollständigen Lösen von Pd(PPh₃)₄ gerührt. Anschließend wurde Essigsäure (5.2 ml, 5.5 g, 91.2 mmol, 1.2 Äquiv.) gefolgt vom rohen Epoxid **107** (29.6 g roh; 6.3 g Epoxid in 23.3 g Dichlormethan, 76 mmol, 1 Äquiv.) in trockenem Tetrahydrofuran (24 ml) über einen Tropftrichter zugetropft. Nachdem über Nacht gerührt wurde, wurde die Reaktionslösung über Kieselgel filtriert, mit Diethylether nachgewaschen und das Lösungsmittel entfernt. Eine anschließende Aufreinigung über Säulenchromatographie (Petrolether:Ethylacetat = 1:1) ergab das Produkt (±)-**101** (9.38 g, 66 mmol, 87%, 35% über zwei Stufen ausgehend von **90**) als rotes Öl.

¹H-NMR siehe oben

(1*R*,3*S*)-cyclopent-4-en-1,3-diyl diacetat (108**)**^[88]

Der Alkohol (±)-**101** (1.09 g, 7.67 mmol, 1 Äquiv.) wurde unter N₂-Atmosphäre in trockenem Dichlormethan (3 ml) gelöst und Imidazol (574 mg, 8.43 mmol, 1.1 Äquiv.) hinzugefügt. Nach dem Abkühlen auf 0 °C wurde die Reaktionslösung mit Essigsäureanhydrid (797 µL, 861 mg, 1.1 Äquiv.) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach beendeter Reaktion (4.5 h) wurde mit Diethylether verdünnt, danach mit kalter 1N HCl gewaschen und die wässrige Phase mit Diethylether rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Nach Aufreinigung über Säulenchromatographie (Petrolether:Ethylacetat = 5:1) erhielt man das Produkt **108** (1.2 g, 6.5 mmol, 85%) als farbloses Öl.

¹H-NMR siehe oben

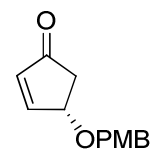
(+)-(1*R*,4*S*)-4-hydroxycyclopent-2-enyl acetat (101)

Das Diacetat **108** (3.80 g, 20.6 mmol) wurde in Phosphatpuffer (101 ml, 50 mM, pH = 7.5; pro 1 g Edukt werden 26.7 ml des 50 mM Phosphatpuffers mit pH = 7.5 benötigt) gelöst und Novozym 435 (507 mg; pro 1 g Edukt werden 133 mg Novozym 435 benötigt) hinzugefügt. Nach 27 h Rühren wurde das Enzym abfiltriert, mit Wasser (60 ml) und TBME (150 ml) nachgewaschen und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Produkt (+)-**101** wurde ohne weitere Aufreinigung als leicht gelblicher Feststoff (2.81 g, 19.8 mmol, 96%, 99% *ee*) erhalten.

$$[\alpha]_D^{RT} = + 66.3 \text{ (c = 1.00, CHCl}_3\text{)}$$

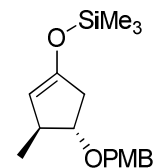
Literaturwert^[89] für 99% *ee*: $[\alpha]_D^{RT} = + 66.0 \text{ (c = 1.00, CHCl}_3\text{)}$

¹H-NMR siehe (±)-**101**

(S)-4-(4-methoxybenzyloxy)cyclopent-2-enon (105) ^[71,76]

Der Alkohol **103** (3.22 g, 14.7 mmol, 1 Äquiv.) wurde unter N₂-Atmosphäre in trockenem Dichlormethan (85 ml) gelöst, mit gepulvertem 4Å Molekularsieb (ca. 1.30 g) und Pyridiniumchlorochromat (4.00 g, 19 mmol, 1.3 Äquiv.) versetzt und für 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung über Celite filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Zu dieser Lösung wurde Flash-Kieselgel hinzugefügt und das Lösungsmittel entfernt. Das auf Kieselgel immobilisierte Rohprodukt wurde anschließend per Säulenchromatographie (Petrolether:Ethylacetat = 2:1, Flash-Kieselgel) aufgereinigt und man erhielt das Produkt **105** (3.00 g, 13.7 mmol, 94%) als gelbliches Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.33 (dd, *J* = 2.2, 18.3 Hz, 1H), 2.66 (dd, *J* = 5.8, 18.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.48-4.61 (m, 2H), 4.70-4.77 (m, 1H), 6.21-6.26 (m, 1H), 6.85-6.93 (m, 2H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 1H).- **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 41.7, 55.2, 71.6, 76.4, 113.9 (2x), 129.4, 129.5 (2x), 135.5, 159.4, 161.2, 205.9

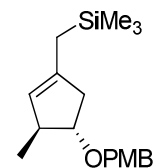
(3*S*,4*S*)-4-(4-methoxybenzyloxy)-3-methylcyclopent-1-enyloxy)trimethylsilan (106) ^[28,71]

In einen ausgeheizten 250 ml Schlenkkolben wurden unter N₂-Atmosphäre nacheinander Lithiumchlorid (191 mg, 4.5 mmol, 0.3 Äquiv.), THF (25 ml) und Kupfer(I)-iodid (428 mg, 2.25 mmol, 0.15 Äquiv.) vorgelegt und die Lösung solange gerührt bis sie klar wurde. Anschließend wurde das Edukt **105** (3.26 g, 15 mmol, 1 Äquiv.) in THF (30 ml) zugegeben und auf -78 °C abgekühlt. Nachdem Trimethylsilylchlorid (7.6 ml, 6.52 g, 60 mmol, 4 Äquiv.) innerhalb von 5 min zugetropft worden war, wurde Methylmagnesiumchlorid (22.5 ml, 67.5 mmol, 3M in THF, 4.5 Äquiv.) über eine Spritzenpumpe langsam zugetropft (Zutropfrate 35 ml/h) und über Nacht bei -78 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde Triethylamin (21 ml, 15.2 g, 150 mmol, 10 Äquiv.) hinzugegeben, die Reaktionsmischung auf 0 °C erwärmt und in vorgekühltes *n*-Pentan (150 ml) gegossen. Der gelbliche Niederschlag wurde durch Filtration über Celite von der Lösung abgetrennt und noch zweimal mit vorgekühltem *n*-Pentan nachgewaschen. Die trübe Lösung wurde anschließend solange mit kleinen Mengen vorgekühlter ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen bis die Lösung klar wurde. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ und Filtration wurde das Lösungsmittel entfernt und man erhielt das Rohprodukt **106** (4.60 g, 15 mmol, 100% Rohausbeute) als gelbliches Öl, welches ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

Hinweis: Für die NMR-Messungen wurde das verwendete CDCl₃ in einer kurzen Pipettensäule über basisches Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe Super I) filtriert, um eventuelle in CDCl₃ vorhandene Säurespuren zu entfernen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.2 (s, 9H, TMS), 1.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.29-2.41 (m, 1H), 2.49-2.62 (m, 1H), 2.65-2.77 (m, 1H), 3.62-3.71 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.36-4.52 (m, 3H), 6.82-6.90 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 2H).- **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 0.1, 20.4, 40.3, 43.4, 55.4, 70.8, 84.1, 106.5, 113.9, 129.3, 130.8, 150.9, 159.2.

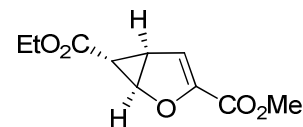
(3*S*,4*S*)-4-(4-methoxybenzyloxy)-3-methylcyclopent-1-enyl)methyl)trimethylsilan (92) ^[28,71]



Me₃SiCH₂MgCl: In einen ausgeheizten 100 ml Schlenkkolben mit aufgesetztem Rückflußkühler wurden Magnesiumspäne (1.77 g, 73 mmol, 1.2 Äquiv.) und trockener Diethylether (30 ml) vorgelegt und tropfenweise mit Me₃SiCH₂Cl (8.4 ml, 60.7 mmol, 1 Äquiv.) versetzt (ca. 1 ml bis zum „Anspringen“ der Grignard-Reaktion, danach unter Eiskühlung die restlichen 7.4 ml). Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde mit Hilfe eines leichten Stickstoffstroms die Grignard-Lösung auf etwa 15 ml eingeeengt und für die nachfolgende Reaktion verwendet.

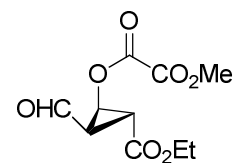
In einen 100 ml Zweihals-Schlenkkolben mit aufgesetztem Rückflußkühler wurden Nickelacetylacetonat (578 mg, 2.25 mmol, 0.15 Äquiv.) und trockener Diethylether (5 ml) vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde das frisch hergestellte Me₃SiCH₂MgCl in Diethylether (15 ml, 60.7 mmol, 4 Äquiv.) sehr langsam zugegeben, wobei sich die Reaktionslösung dunkel verfärbt. Dabei wurde darauf geachtet, dass beim Zutropfen kein Aufschäumen der Reaktionslösung eintrat. Nach beendeter Zugabe der Grignard-Lösung wurde das Edukt **106** (4.60 g, 15 mmol, 1 Äquiv.) in Diethylether (10 ml) hinzugegeben, die Reaktion für 4 h refluxiert und danach weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde auf 0 °C abgekühlt, die Reaktionslösung langsam mit Wasser versetzt und die wässrige Phase anschließend mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Eine nachfolgende Aufreinigung des Rohproduktes mit Säulenchromatographie (Petrolether:Ethylacetat = 100:1 bis 100:2, Rohprodukt auf Kieselgel immobilisiert) ergab das Produkt **92** (2.60 g, 8.54 mmol, 57 % über zwei Stufen ausgehend von **105**) als rötliches Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.01 (s, 9H), 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.50 (bs, 2H), 2.19-2.32 (m, 1H), 2.50 (dd, *J* = 6.9, 16.3 Hz, 1H), 2.65-2.83 (m, 1H), 3.70 (dt, *J* = 4.4, 7.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.38-4.49 (m, 2H), 5.01 (bs, 1H), 6.82-6.89 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 2H).-
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -1.2, 19.7, 21.7, 43.5, 46.3, 55.3, 70.8, 86.9, 113.8, 126.0, 129.3, 131.1, 138.1, 159.1.

(1*R*,5*R*,6*R*)-6-ethyl 3-methyl 2-oxabicyclo[3.1.0]hex-3-en-3,6-dicarboxylat (109) ^[71,93]

Ein ausgeheizter 1000 ml Dreihalskolben mit aufgesetztem Blasenähler wurde unter N₂-Atmosphäre auf 0 °C abgekühlt und dann nacheinander unter Rühren Furansäure-Methylester (**93**) (49.7 g, 394 mmol, 1 Äquiv.), (+)-(*R,R*)-*iso*-propyl-bisoxazolin **110** (1.05 g, 3.94 mmol, 1 mol%), Cu(OTf)₂ (1.07 g, 2.95 mmol, 0.75 mol%) und Phenylhydrazin (426 µL, 383 mg, 3.55 mmol, 0.90 mol%) hinzugegeben. Anschließend wurde eine Ethyl-2-diazoacetat-Lösung (644 g (Diazoester + Dichlormethan), 61.2 g (reiner Diazoester), 536 mmol, 9.5% w/w, 1.36 Äquiv.) mit Hilfe eines elektronisch schaltbaren Zutropfventils aus einem mit Alufolie abgedunkeltem Vorratsgefäß über 14 Tage hinzugetropft. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionsmischung über basisches Aluminiumoxid filtriert, mit Dichlormethan nachgewaschen und das Lösungsmittel entfernt. Nicht abreagierter Furansäure-Methylester (**93**) wurde anschließend unter Vakuum abdestilliert und das verbleibende Öl zweimal per Säulenchromatographie (Petrolether:Ethylacetat = 9:1) aufgereinigt, wodurch das Produkt **109** (49 g, 231 mmol, 59%) in enantiomeren angereicherter Form (ca. 85-90% *ee*^[93e]) erhalten wurde. Um enantiomerenreines **109** zu erhalten, wurde **109** in *n*-Pentan gelöst, mit einem enantiomerenreinen Impfkristall versetzt und über Nacht bei 5 °C aufbewahrt. Nachdem sich die ersten Kristalle gebildet hatten, wurde die Kristallisation für eine weitere Woche bei -35 °C fortgesetzt und die entstandenen Kristalle abgesaugt und im Vakuum getrocknet, wodurch man Produkt **109** (28 g, 132 mmol, 33.5%) erhielt. Durch eine zweite Kristallisation der Mutterlauge konnte Produkt **109** (6 g, 28 mmol, 7.2%) nochmal in Form von farblosen Kristallen gewonnen werden (Insgesamt 34 g, 160 mmol, 41%).

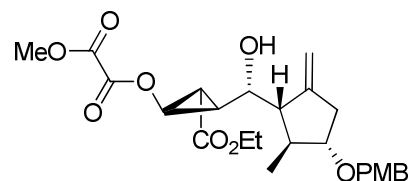
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.14 (dd, *J* = 1.1, 2.7 Hz, 1H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.84 (ddd, *J* = 2.8, 2.8, 5.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.95 (dd, *J* = 1.1, 5.3 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H)

(1*R*,2*R*,3*R*)-2-(ethoxycarbonyl)-3-formylcyclopropyl methyl oxalat (94) ^[71,93]

In einem ausgeheizten 500 ml Schlenkkolben wurde unter N₂-Atmosphäre das Edukt (13.3 g, 62.7 mmol, 1 Äquiv.) unter Rühren in trockenem Dichlormethan (250 ml) gelöst und im Isopropanol/Trockeneisbad auf -78 °C abgekühlt. Anschließend wurde mit Hilfe eines Gaseinleitungsrohres mit Fritte solange Ozon durch die Lösung geleitet bis die Lösung tiefblau war. Danach wurde solange Sauerstoff durch die Lösung geleitet bis die Lösung wieder farblos wurde, um das überschüssige Ozon auszutreiben. Nach dem Farbumschlag wurde noch weitere 20 min ein Sauerstoffstrom durch die Lösung geleitet. Zur Reaktionslösung wurde dann Dimethylsulfid (26.3 ml, 22.2 g, 357 mmol, 5.7 Äquiv.) hinzugefügt, auf den Schlenkkolben ein Trockenrohr aufgesetzt und über Nacht im auftauenden Isopropanol/Trockeneisbad auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung zuerst mit ges. NaHCO₃-Lösung (2x 75 ml) und dann mit Wasser (2x 70 ml) gewaschen. Die organischen Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das so als Öl erhaltene Rohprodukt (14.9 g) wurde daraufhin in Diethylether (30 ml) gelöst und bei -35 °C aufbewahrt, wodurch ein weißer Feststoff auskristallisierte. Nach Abdekantieren des Diethylethers wurde der weiße Feststoff im Vakuum getrocknet, wodurch man das Produkt **94** (11.5 g, 47 mmol, 75%) erhielt.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.79 (ddd, *J* = 4.0, 6.0, 7.3 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 3.6, 6.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.83 (dd, *J* = 3.6, 7.3 Hz, 2H), 9.45 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H)

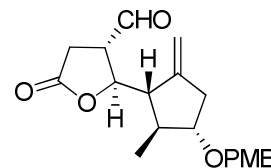
(1*R*,2*R*,3*S*)-2-(ethoxycarbonyl)-3-((*R*)-hydroxy((1*S*,2*S*,3*S*)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2-methyl-5-methylencyclopentyl)methyl)cyclopropyl methyl oxalat (118)^[71]



In einem ausgeheizten 250 ml Schlenkkolben wurde unter N₂-Atmosphäre der Aldehyd **94** (1.97 g, 8.46 mmol, 1 Äquiv.) in trockenem Dichlormethan (70 ml) gelöst und die Lösung auf -78 °C abgekühlt. Anschließend wurde BF₃·Et₂O (1.13 ml, 1.26 g, 8.86 mmol, 1.1 Äquiv.) hinzugefügt, die Lösung für 20 min gerührt und danach tropfenweise Allylsilan **92** (2.48 g, 8.46 mmol, 1.05 Äquiv.) zugegeben. Nach beendeter Reaktion (ca. 3-4 h) wurde eine ges. NaHCO₃-Lösung hinzugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Als Rohprodukt wurde ein gelbes Öl (4.03 g, 100% Rohausbeute) erhalten, das ohne weitere Aufreinigung zu **95** weiter umgesetzt wurde.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.84-1.97 (m, 1H), 2.20 (dd, *J* = 2.6, 6.0 Hz, 1H), 2.26-2.36 (m, 1H), 2.40-2.60 (m, 2H), 3.47 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.55-3.63 (m, 1H), 3.73-3.84 (m, 4H), 3.84-3.92 (m, 3H), 4.07-4.23 (m, 2H), 4.37-4.52 (m, 2H), 4.70 (dd, *J* = 2.6, 7.3 Hz, 1H), 5.00-5.05 (m, 1H), 5.08-5.13 (m, 1H), 6.80-6.94 (m, 2H), 7.17-7.27 (m, 2H).- **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.3, 20.1, 25.6, 30.9, 38.4, 39.7, 53.9, 55.4, 55.6, 59.0, 61.3, 70.3, 71.0, 84.2, 109.0, 114.0 (2x), 129.3, 129.5 (2x), 149.9, 157.2, 157.4, 159.4, 171.0.

(2*R*,3*S*)-2-((1*S*,2*S*,3*S*)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2-methyl-5-methylencyclopentyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-carbaldehyd (95**)** ^[71]

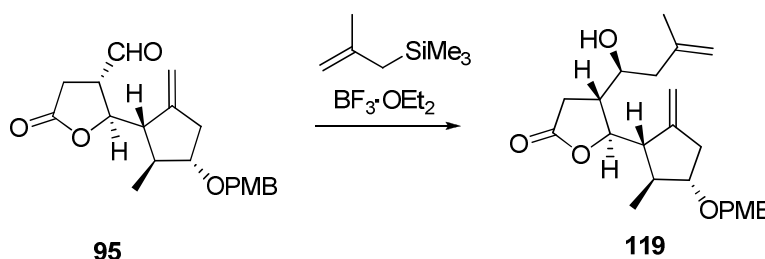


Das Edukt **118** (4.03 g, max. 8.46 mmol, Rohmischung) wurde in einem 250 ml Rundkolben in Methanol (100 ml) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde Ba(OH)₂·8H₂O (1.73 g, 5.50 mmol, 0.65 Äquiv.) portionsweise über etwa 1 h zugegeben, so dass sich das Bariumhydroxid vollständig löste. Nach beendeter Reaktion (ca. 4 h) wurden etwa 80% des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer entfernt und die restliche Lösung mit Wasser und Dichlormethan verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nachdem das Lösungsmittel entfernt wurde, wurde die Rohmischung durch Säulenchromatographie aufgereinigt (Petrolether:Ethylacetat = 1:1, Rohprodukt auf Kieselgel immobilisiert) und man erhielt das Produkt **95** (1.81 g, 5.25 mmol, 62 % über zwei Stufen ausgehend von **94**) als gelbes Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.10-2.23 (m, 1H), 2.32-2.43 (m, 1H), 2.44-2.52 (m, 1H), 2.64-2.80 (m, 2H), 2.87 (dd, *J* = 7.1, 18.1 Hz, 1H), 3.31-3.41 (m, 1H), 3.55 (dd, *J* = 6.1, 11.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.38-4.48 (m, 2H), 4.92 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.02-5.06 (m, 1H), 5.09-5.15 (m, 1H), 6.83-6.91 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 2H), 9.62 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H).- **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 18.4, 29.5, 39.8, 41.7, 49.6, 54.1, 55.4, 71.3, 80.6, 84.3, 112.6, 114.0 (2x), 129.4 (2x), 130.3, 146.9, 157.4, 174.4, 197.9.

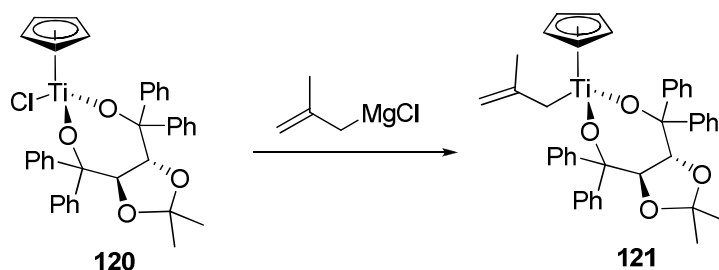
(4*R*,5*R*)-4-((*S*)-1-hydroxy-3-methylbut-3-enyl)-5-((1*S*,2*S*,3*S*)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2-methyl-5-methylenecyclopentyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (119) ^[71]

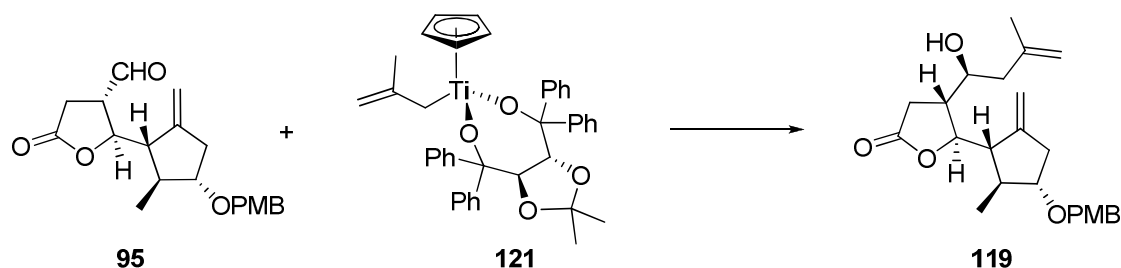
Darstellung über Sakurai-Allylierung:



In einem ausgeheizten 50 ml Schlenkkolben wurde unter N₂-Atmosphäre das Edukt **95** (1 g, 2.9 mmol, 1 Äquiv.) in trockenem Dichlormethan (6 ml) gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Danach wurde Methallyltrimethylsilan (765 µL, 558 mg, 4.35 mmol, 1.5 Äquiv.) zugegeben und für 15 min gerührt, bevor BF₃·OEt₂ (386 µL, 440 mg, 3.11 mmol, 1.07 Äquiv.) hinzugefügt und anschließend über Nacht gerührt wurde. Zur Aufarbeitung wurde ges. NaHCO₃-Lösung hinzugefügt, auf Raumtemperatur erwärmt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Eine Aufreinigung des Rohproduktes über Flash-Säulenchromatographie (Petrolether:Ethylacetat = 3:1, Rohprodukt auf Flash-Kieselgel immobilisiert) ergab das Produkt **119** (1.05 g, 2.6 mmol, 90%, *dv* = 75:25) als farbloses Öl.

Darstellung über Ti-Allylierung:





Herstellung des Allyl-Cp-Ti-(R,R)-TADDOL-Komplexes:

In einem ausgeheizten 500 ml Schlenk-Kolben wurde unter N_2 -Atmosphäre **120** (5.4 g, 7.49 mmol, 1.5 Äquiv.) in trockenem Diethylether (230 ml) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Danach wurde eine Methallyl-Grignard-Lösung (13 ml, 6.5 mmol, $c = 0.50 \text{ mol/L}$ in THF) langsam zugegeben, für weitere 2 h gerührt und danach auf -78 °C für die darauffolgende Allylierung abgekühlt.

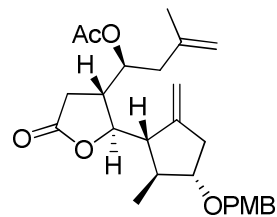
Allylierungs-Reaktion:

Zu der vorbereiteten Reagenz-Lösung wurde bei -78 °C der Aldehyd **95** (1.72 g, 5 mmol, 1 Äquiv.) gelöst in THF (40 ml) zugegeben und über Nacht bei -78 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde bei -78 °C eine 45%ige wässrige NH_4F -Lösung (50 ml) dazu gegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach der Phasentrennung wurde die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit Diethylether rückextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Nach einer Aufreinigung des Rohproduktes über Säulenchromatographie (Petrolether:Ethylacetat = 3:1) wurde so das Produkt **119** (1.85 g, 4.6 mmol, 92%, $dv = 95:5$) als farbloses Öl erhalten.

Hauptdiastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.07$ (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.93 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H, OH), 2.02-2.08 (m, 2H), 2.09-2.21 (m, 1H), 2.27-2.66 (m, 5H), 2.67-2.78 (m, 1H), 3.44-3.56 (m, 1H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.41-4.50 (m, 2H), 4.65-4.71 (m, 1H), 4.79 (bs, 1H), 4.89-4.93 (m, 1H), 4.98 (bs, 1H), 5.06 (bs, 1H), 6.83-6.90 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 2H).-
 $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.4, 22.3, 29.3, 40.2, 41.2, 42.3, 44.0, 53.6, 55.4, 68.3, 71.4, 83.9, 84.4, 111.5, 113.9$ (2x), 114.7, 129.4 (2x), 130.5, 141.5, 147.2, 159.3, 177.1.

(S)-1-((2R,3R)-2-((1S,2S,3S)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2-methyl-5-methylencyclopentyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)-3-methylbut-3-enyl acetat (125) ^[71]



Das Edukt **119** (1.92 g, 4.79 mmol, 1 Äquiv.) wurde in einem ausgeheizten Schlenkkolben unter N₂-Atmosphäre in trockenem Dichlormethan (60 ml) gelöst, mit 4-Dimethylaminopyridin DMAP (59 mg, 0.48 mmol, 0.1 Äquiv.) und trockenem Triethylamin (1.67 ml, 1.21 g, 12 mmol, 2.5 Äquiv.) versetzt und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde Essigsäureanhydrid (910 µL, 977 mg, 9.58 mmol, 2.0 Äquiv.) hinzugefügt und 80 min gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktion mit Wasser versetzt, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄, filtrieren und dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, wurde das Rohprodukt per Säulenchromatographie (Petrolether:Ethylacetat = 5:1 bis 3:1) aufgereinigt und das Produkt **125** (1.98 g, 4.47 mmol, 93%, *dv* = 75:25) als farbloses Öl erhalten.

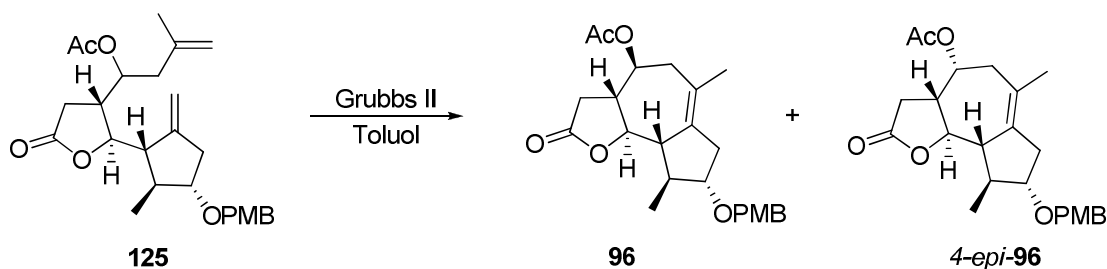
Hauptdiastereomer:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.05 (dd, *J* = 6.6, 13.6 Hz, 1H), 2.17-2.41 (m, 4H), 2.56-2.76 (m, 4H), 3.43-3.57 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.38-4.50 (m, 3H), 4.71 (bs, 1H), 4.78-4.82 (m, 1H), 4.93 (bs, 1H), 5.05 (bs, 1H), 5.12-5.20 (m, 1H), 6.83-6.90 (m, 2H), 7.20-7.26 (m, 2H).- ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 18.4, 20.9, 22.3, 29.4, 39.7, 40.5, 41.1, 41.2, 54.2, 55.3, 71.2, 71.3, 83.5, 84.1, 111.6, 113.8 (2x), 114.4, 129.2 (2x), 130.6, 140.6, 147.3, 159.2, 170.4, 176.2.

(3a*R*,4*S*,8*S*,9*S*,9a*S*,9b*R*)-8-(4-methoxybenzyloxy)-6,9-dimethyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,-9a,9b-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-4-yl acetat (96)

und

(3a*R*,4*R*,8*S*,9*S*,9a*S*,9b*R*)-8-(4-methoxybenzyloxy)-6,9-dimethyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,-9a,9b-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-4-yl acetat (4-*epi*-96)^[71]



In einem ausgeheizten Zweihalssschlenkkolben mit aufgesetztem Rückflußkühler wurde das Edukt **125** (200 mg, 0.45 mmol, 1 Äquiv.) in trockenem Toluol (16 ml, 0.03 M) gelöst, ein beständiger Strom von trockenem Stickstoff über einen Teflonschlauch durch die Lösung geleitet und die Lösung refluxiert. Anschließend wurde dreimal in Abständen von je 2.5 h Grubbs II-Katalysator (19 mg, 0.022 mmol, 0.05 Äquiv., insgesamt 0.15 Äquiv.) in Toluol (je 1 ml) hinzugefügt. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Petrolether:Ethylacetat = 5:1, Flash Kieselgel, eine sehr gute Trennung der Diastereomere konnte mit einer Säule gefüllt mit ca. 2 cm x 13 cm Flash-Kieselgel erhalten werden). Es wurden das diastereomerenreine Produkt **96** (132 mg, 0.32 mmol, 71%) und das Diastereomer 4-*epi*-**96** (42 mg, 0.10 mmol, 22%) als jeweils dunkelbraunes Öl erhalten.

Hauptdiastereomer **96**:

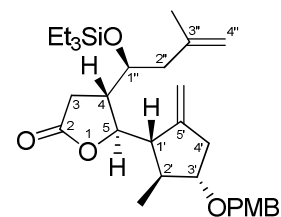
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.27-2.71 (m, 8H), 3.45-3.54 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.91 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.39-4.50 (m, 2H), 4.60-4.71 (m, 1H), 6.82-6.90 (m, 2H), 7.20-7.26 (m, 2H).- **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 19.0, 21.2, 23.7, 35.3, 37.1, 41.4, 42.2, 52.6, 53.5, 55.4, 70.7, 71.0, 83.8, 84.1, 113.9 (2x), 126.3, 129.4 (2x), 130.7, 136.5, 159.3, 170.1, 174.7.

Nebendiastereomer 4-*epi*-**96**:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.65 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.27-2.47 (m, 7H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.64-2.75 (m, 1H), 3.43-3.53 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.12-

4.22 (m, 1H), 4.44-4.53 (m, 2H), 5.11 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.84-6.90 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 2H).- $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.9, 21.1, 24.7, 33.2, 37.2, 38.0, 43.0, 51.4, 53.4, 55.4, 68.0, 71.0, 81.6, 84.1, 113.9$ (2x), $126.5, 129.3$ (2x), $130.9, 135.1, 159.2, 170.7, 174.9$.

(4*S*,5*R*)-5-((1'*S*,2'*S*,3'*S*)-3'-(4-methoxybenzyloxy)-2'-methyl-5'-methylenecyclopentyl)-4-((*S*)-3''-methyl-1''-(triethylsilyloxy)but-3''-enyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (126)^[98,99]

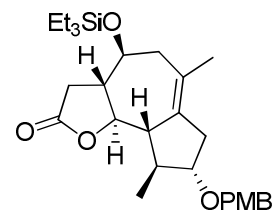


Verbindung **119** (1.048 g, 2.6 mmol, 1 Äquiv.) wurde in einem ausgeheizten Schlenkcolben unter N₂-Atmosphäre in Dichlormethan (14 ml) gelöst und anschließend mit Triethylamin (725 µL, 529 mg, 5.2 mmol, 2 Äquiv.) und Triethylsilylchlorid (740 µL, 666 mg, 4.4 mmol, 1.7 Äquiv.) versetzt. Nach beendeter Reaktion (ca. zwei Tage) wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung abgebrochen, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt chromatographisch aufgereinigt (Petrolether:Ethylacetat = 14:1, Flash Kieselgel) und man erhielt das Produkt **126** (1.22 g, 2.37 mmol, 91%, *dv* = 75:25) als farbloses Öl.

Hauptdiastereomer:

$R_f = 0.8$ (Petrolether:Ethylacetat = 2:1, Vanillin/Schwefelsäure).- $[\alpha]_D^{RT} = + 73.9$ ($c = 1.6$, CHCl₃).- **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.54$ - 0.61 (m, 6H, Et₃Si), 0.93 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H, Et₃Si), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 2'-CH₃), 1.70 (s, 3H, 3''-CH₃), 2.07 (dd, $J = 10.0, 13.4$ Hz, 1H, 2''-H_A), 2.13 (dd, $J = 6.8, 13.4$ Hz, 1H, 2'-H), 2.24 (dd, $J = 4.5, 13.4$ Hz, 1H, 2''-H_B), 2.26 - 2.32 (m, 2H, 1'-H, 4'-H_A), 2.42 (dd, $J = 10.0, 17.5$ Hz, 1H, 3-H_A), 2.49 - 2.54 (m, 1H, 4-H), 2.67 - 2.72 (m, 2H, 3-H_B, 4'-H_B), 3.44 - 3.48 (m, 1H, 3'-H), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 3.90 - 3.94 (m, 1H, 1''-H), 4.45 (dd, $J = 11.6, 25.8$ Hz, 2H, PMB), 4.5 (dd, $J = 5.7, 5.7$ Hz, 1H, 5-H), 4.69 (bs, 1H, 4''-H_A), 4.81 (bs, 1H, 4''-H_B), 4.90 (bs, 1H, 5'-C=CH₂), 5.0 (bs, 1H, 5'-C=CH₂), 6.84 - 6.89 (m, 2H, PMB), 7.22 - 7.27 (m, 2H, PMB).- **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.1$ (-, Et₃Si), 6.8 (+, Et₃Si), 18.4 (+, 2'-CH₃), 22.6 (+, 3'-CH₃), 28.0 (-, 3-C), 40.1 (-, 4'-C), 40.9 (+, 2'-C), 41.1 (+, 4-C), 44.9 (-, 2''-C), 53.7 (+, 1'-C), 55.2 (+, O-CH₃), 70.6 (+, CH, 1''-C), 71.1 (-, PMB), 84.1 (+, 3'-C), 84.3 (+, 5-C), 111.0 (-, 5'-C=CH₂), 113.7 (+, 2x PMB), 114.0 (-, 4''-C), 129.1 (+, 2x PMB), 130.6 (C_q, PMB), 141.3 (C_q, 3''-C), 147.3 (C_q, 5'-C), 159.1 (C_q, PMB), 177.1 (C_q, 2-C).- **IR** (pur): $\tilde{\nu} = 2954, 2876, 1774, 1613, 1513, 1456, 1246, 1173, 1096, 1067, 1034, 1003, 894, 820, 727$ cm⁻¹.- **LRMS/ESI(+)** m/z : 515.2 [M+H⁺], 532.2 [M+NH₄⁺], 1029.7 [2M+H⁺], 1046.8 [2M+NH₄⁺].- **HRMS/ESI(+)** m/z : 515.3191 [M+H⁺] berechnet für [C₃₀H₄₇O₅Si]⁺ = 515.3187.

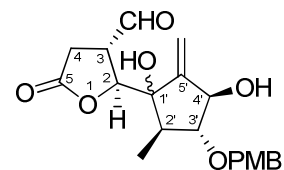
(3a*S*,4*S*,8*S*,9*S*,9a*S*,9b*R*)-8-(4-methoxybenzyloxy)-6,9-dimethyl-4-(triethylsilyloxy)-3,3a,4,5,7,8,9,9a-octahydroazuleno[4,5-*b*]furan-2(9b*H*)-on (127) ^[98,99]



Das Edukt **126** (114 mg, 0.22 mmol, 1 Äquiv.) wurde in einem Zweihals Schlenkkolben mit Rückflußkühler in trockenem Oktafluortoluol (3 ml) gelöst und über einen Teflonschlauch wurde ein trockener N₂-Strom durch die Lösung geleitet. Die Lösung wurde refluxiert und insgesamt achtmal jeweils eine Lösung aus Grubbs II (6 mg, 0.007 mmol, 3 mol%; insgesamt 48mg, 0.056 mmol, 24 mol%) in trockenem Oktafluoroluol (1 ml) zugegeben bis die Reaktion beendet war und anschließend das Lösungsmittel entfernt. Die Rohmischung wurde über Flash-Säulenchromatographie (Petrolether:Ethylacetat = 14:1) aufgereinigt und das Produkt **127** (100 mg, 0.205 mmol, 93%) wurde als dunkelbraunes Öl erhalten.

R_f = 0.8 (Petrolether : Ethylacetat = 2:1, Vanillin/Schwefelsäure).- $[\alpha]_D^{RT} = + 55.0$ (c = 0.75, CHCl₃).- **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.57-0.63 (m, 6H, TES), 0.94-0.99 (m, 9H, TES), 1.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 9-CH₃), 1.72 (s, 3H, 6-CH₃), 2.09 (dd, *J* = 2.3, 14.2 Hz, 1H, 5-H_A), 2.27-2.34 (m, 4H, 3a-H, 3-H_A, 7-H_A, 9a-H), 2.41-2.52 (m, 2H, 5-H_B, 9-H), 2.62-2.67 (m, 1H, 7-H_B), 2.69-2.73 (m, 1H, 3-H_B), 3.45-3.52 (m, 2H, 4-H, 8-H), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 3.83-3.88 (m, 1H, 9b-H), 4.43 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, PMB), 4.49 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, PMB), 6.85-6.89 (m, 2H, PMB), 7.24-7.27 (m, 2H, PMB).- **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 4.9 (-, 3x CH₂, TES), 8.1 (+, 3x CH₃, TES), 18.9 (+, 9-CH₃), 23.8 (+, 6-CH₃), 36.0 (-, 3-C), 37.0 (-, 7-C), 41.7 (+, 9-C), 45.6 (-, 5-C), 52.5 (+, 9a-C), 55.3 (+, O-CH₃), 56.7 (+, 3a-C), 70.2 (+, 4-C), 70.6 (-, PMB), 84.0 (+, 9b-C), 84.1 (+, 8-C), 113.8 (+, 2x PMB), 126.7 (C_q, 6-C), 129.3 (+, 2x PMB), 130.6 (C_q, PMB), 135.9 (C_q, 6a-C), 159.2 (C_q, PMB), 175.5 (C_q, 2-C).- **IR** (pur): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2876, 1780, 1613, 1513, 1459, 1247, 1210, 1168, 1088, 979, 826, 743 cm⁻¹.- **LRMS/ESI(+)** *m/z*: 504.2 [M+NH₄⁺], 990.7 [2M+NH₄⁺].- **HRMS/ESI(+)** *m/z*: 995.5497 [2M+ Na⁺] berechnet für [C₅₆H₈₄NaO₁₀Si₂]⁺ = 995.5495.

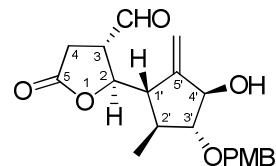
(2*S*,3*S*)-2-((4'*R*,3'*R*,2'*R*)-1',4'-dihydroxy-3'-(4-methoxybenzyloxy)-2'-methyl-5'-methylencyclopentyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-carbaldehyd (130**)^[71]**



In einem 5 ml Kolben wurde Selendioxid (9.7 mg, 0.087 mmol, 0.5 Äquiv.) in Dichlormethan (400 µL) gelöst, mit *tert*-Butylhydroperoxid (48 µL, 0.35 mmol, 2 Äquiv., 70%ig in Wasser) versetzt und für 30 min gerührt. Danach wurde das Edukt **95** (60 mg, 0.17 mmol, 1 Äquiv.) gelöst in Dichlormethan (1.3 ml) hinzugefügt und für 44 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktion zuerst mit einer 0.5 M Natriumiodid-Lösung versetzt (Rotfärbung der Reaktion) und danach mit einer 5%igen Natriumthiosulfat-Lösung (Entfärbung der Reaktion). Anschließend wurde noch etwas Wasser zugegeben und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Eine Aufreinigung des Rohproduktes über Säulenchromatographie (Petrolether:Ethylacetat = 2:1 nach 1:1) ergab das Produkt **130** (14 mg, 0.04 mmol, 23%) als hellbraunes Öl.

¹H-NMR (600 MHz, CD₃CN): δ = 0.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.12-2.16 (m, 1H), 2.68-2.74 (m, 1H), 2.76-2.81 (m, 1H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.30-3.32 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.53-3.56 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.24-4.28 (m, 1H), 4.55-4.59 (m, 1H), 4.62-4.65 (m, 1H), 4.69-4.72 (m, 1H), 5.30-5.32 (m, 1H), 5.33-5.35 (m, 1H), 6.87-6.92 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 2H), 9.55-9.57 (m, 1H).- **¹³C-NMR** (151 MHz, CD₃CN): δ = 13.9, 29.6, 42.8, 47.6, 55.9, 72.6, 77.9, 78.7, 84.5, 89.8, 111.3, 114.6 (2x), 130.4 (2x), 132.0, 154.9, 160.2, 176.0, 200.5.- **IR** (pur): $\tilde{\nu}$ = 3433, 2967, 2933, 1768, 1728, 1613, 1514, 1248, 1175, 1031, 910, 819, 729 cm⁻¹

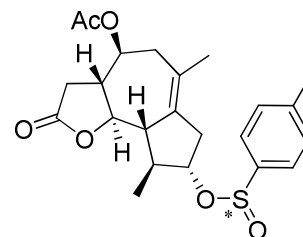
(2*R*,3*S*)-2-((1'*S*,2'*S*,3'*R*,4'*R*)-4'-hydroxy-3'-(4-methoxybenzyloxy)-2'-methyl-5'-methylencyclopentyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-carbaldehyd (132)



Der Aldehyd **95** (123 mg, 0.36 mmol, 1 Äquiv.) wurde in Ethanol (7.4 ml) gelöst, Selendioxid (39.7 mg, 0.36 mmol, 1 Äquiv.) hinzugefügt und für 28 h refluxiert. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung auf ca. 1 ml unter vermindertem Druck eingengt, Wasser (3 ml) hinzugegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (neutrales Al₂O₃ Aktivitätsstufe I, Petrolether:Ethylacetat = 1:2) aufgereinigt und das diastereomerenreine Produkt **132** (38 mg, 0.105 mmol, 29%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.2$ (Petrolether:Ethylacetat = 1:2, Molybdätophosphorsäure).- **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H, 2'-CH₃), 1.75-1.82 (m, 1H, 2'-H), 1.93-2.00 (m, 1H, OH), 2.58-2.62 (m, 1H, 1'-H), 2.70-2.77 (m, 1H, 4-H_A), 2.85-2.91 (m, 1H, 4-H_B), 3.15-3.21 (m, 1H, 3-H), 3.25-3.29 (m, 1H, 3'-H), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 4.34 (bs, 1H, 4'-H), 4.66-4.76 (m, 2H, PMB), 4.77-4.81 (m, 1H, 2-H), 5.16-5.19 (m, 1H, =CH₂), 5.32-5.35 (m, 1H, =CH₂), 6.85-6.92 (m, 2H, PMB), 7.28-7.32 (m, 2H, PMB), 9.68 (d, J = 0.9 Hz, 1H, CHO).- **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 18.1 (+, 2'-CH₃), 29.4 (-, 4-C), 36.6 (+, 2'-C), 49.3 (+, 3-C), 50.1 (+, 1'-C), 55.3 (+, O-CH₃), 72.8 (-, PMB), 79.5 (+, 4'-C), 80.1 (+, 2-C), 89.5 (+, 3'-C), 112.4 (-, C=CH₂), 114.0 (+, 2x PMB), 129.5 (+, 2x C PMB), 130.4 (C_q, PMB), 147.6 (C_q, 5'-C), 159.4 (C_q, PMB), 173.8 (C_q, 5-C), 197.2 (+, CHO).- **IR** (pur): $\tilde{\nu}$ = 3448, 2959, 2875, 1773, 1725, 1612, 1514, 1248, 1177, 1081, 1030, 911, 820 cm⁻¹.- **LRMS** (CI-MS, NH₃): m/z (%) = 378.2 (100) [M+NH₄⁺], 360.2 [M+NH₄⁺-H₂O].

(3a*R*,4*S*,8*S*,9*S*,9a*S*,9b*R*)-6,9-dimethyl-2-oxo-8-(*p*-tolylsulfinyloxy)-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-4-yl acetat (159**)** (*dv* = 1:1)



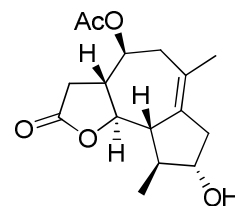
Das Edukt **96** (30 mg, 0.07 mmol, 1 Äquiv.) wurde unter N₂-Atmosphäre in trockenem Diethylether (180 µL) gelöst und *p*-Toluolsulfinylchlorid^[128] (12.6 mg, 0.07 mmol, 1 Äquiv.) mit trockenem Diethylether (80 µL) in die Reaktionsmischung gespült. Danach wurde auf 0 °C abgekühlt und EtAlCl₂ (56 µL, 1.4 Äquiv., 1.8 M in Toluol) zugegeben. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wurde weitere 17 h gerührt und die Reaktion anschließend durch die Zugabe von Wasser gestoppt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (3x15 ml) und die vereinigten organischen Phasen mit 10% NaOH (10 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde über Flash-Chromatographie (Petrolether:Ethylacetat = 2:1 bis 1:1) aufgereinigt und man erhielt das Produkt **159** (11 mg, 0.025 mmol, 36%, *dv* = 1:1) als farbloses Öl und das Nebenprodukt **158** (2 mg, 0.007 mmol, 10%).

Eine Zuordnung der einzelnen ¹H-NMR und ¹³C-NMR Signale war aufgrund der Diastereomerenmischung nicht möglich. Im Folgenden sind daher jeweils die zusammengehörigen Diastereomerenpaare angegeben.

R_f = 0.6 (Petrolether : Ethylacetat = 1:1, Vanillin/Schwefelsäure).- **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H) und 1.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, Diastereomerenpaar), 1.69 und 1.78 (s, 3H, Diastereomerenpaar), 2.04 und 2.05 (s, 3H, OAc, Diastereomerenpaar), 2.42 und 2.43 (s, 3H, Diastereomerenpaar), 2.15-2.90 (m, 9H), 3.75 (dd, *J* = 10.1, 10.1 Hz, 1H) und 3.83 (dd, *J* = 9.8, 9.8 Hz, 1H, Diastereomerenpaar), 4.08-4.15 und 4.34-4.44 (m, 1H, Diastereomerenpaar), 4.60-4.65 und 4.65-4.71 (m, 1H, Diastereomerenpaar), 7.29-7.39 (m, 2H, Diastereomerenpaar), 7.57-7.64 (m, 2H, Diastereomerenpaar).- **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.9 (+, CH₃) und 18.3 (+, CH₃, Diastereomerenpaar), 21.01 (+, CH₃) und 21.03 (+, CH₃, Diastereomerenpaar), 21.51 (+, CH₃) und 21.53 (+, CH₃, Diastereomerenpaar), 23.5 (+, CH₃) und 23.7 (+, CH₃, Diastereomerenpaar), 35.00 (-) und 35.01 (-, Diastereomerenpaar), 38.2(-) und 38.8 (-, Diastereomerenpaar), 41.19 (-) und 41.24 (-, Diastereomerenpaar), 44.0(+,

CH) und 44.2 (+, CH, Diastereomerenpaar), 51.5(+, CH) und 51.8 (+, CH, Diastereomerenpaar), 53.1 (+, CH) und 53.2 (+, CH, Diastereomerenpaar), 70.57 (+, CH) und 70.62 (+, CH, Diastereomerenpaar), 81.5 (+, CH) und 84.0 (+, CH, Diastereomerenpaar), 83.2 (+, CH) und 83.5 (+, CH, Diastereomerenpaar), 124.8 (+, 2x CH) und 125.3 (+, 2x CH, Diastereomerenpaar), 127.2 (C_q) und 127.3 (C_q, Diastereomerenpaar), 129.69 (+, 2x CH) und 129.70 (+, 2x CH, Diastereomerenpaar), 134.58 (C_q) und 134.60 (C_q, Diastereomerenpaar), 141.8 (C_q) und 142.6 (C_q, Diastereomerenpaar), 142.9 (C_q), 169.97 (C_q) und 169.98 (C_q, Diastereomerenpaar), 174.2 (C_q) und 174.3 (C_q, Diastereomerenpaar).- **IR** (pur): $\tilde{\nu}$ = 2917, 1782, 1737, 1451, 1732, 1234, 1133, 1029, 991, 963, 915, 729, 640, 422 cm⁻¹.- **LRMS**/ESI(+): m/z : 433.0 [M+H⁺], 450.0 [M+NH₄⁺], 474.0 [M+H⁺+CH₃CN], 865.4 [2M+H⁺], 882.4 [2M+NH₄⁺].- **HRMS** (LSIMS, Glycerin): 433.1672 [M+H⁺] berechnet für [C₂₃H₂₉O₆S⁺] = 433.1685

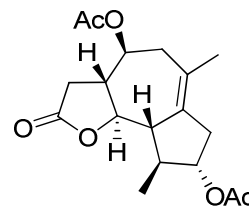
(3a*R*,4*S*,8*S*,9*S*,9a*S*,9b*R*)-8-hydroxy-6,9-dimethyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydrazuleno [4,5-*b*]furan-4-yl acetat (158**)** ^[71]



Das PMB-geschützte Edukt **96** (99 mg, 0.24 mmol, 1 Äquiv.) wurde in Dichlormethan (3 ml) gelöst und Wasser (2.5 ml) hinzugefügt. Nach der Zugabe von DDQ (82 mg, 0.36 mmol, 1.5 Äquiv.) wurde die Reaktionsmischung für 3 h gerührt und nach beendeter Reaktion mit Dichlormethan und Wasser verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Chromatographie über Kieselgel (Petrolether:Ethylacetat = 3:2) ergab das Produkt **158** (63 mg, 0.214 mmol, 89%) als weißen Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.10-2.29 (m, 3H), 2.29-2.55 (m, 5H), 2.56-2.73 (m, 2H), 3.73-3.85 (m, 1H), 3.86-4.00 (m, 1H), 4.63-4.75 (m, 1H).- **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 18.4, 21.1, 23.6, 35.1, 39.5, 41.2, 46.0, 52.4, 53.3, 70.9, 77.8, 84.0, 126.5, 136.6, 170.1, 174.6

(3a*R*,4*S*,8*S*,9*S*,9a*S*,9b*R*)-6,9-dimethyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydroazuleno[4,5-b]furan-4,8-diyl diacetat (156**)**



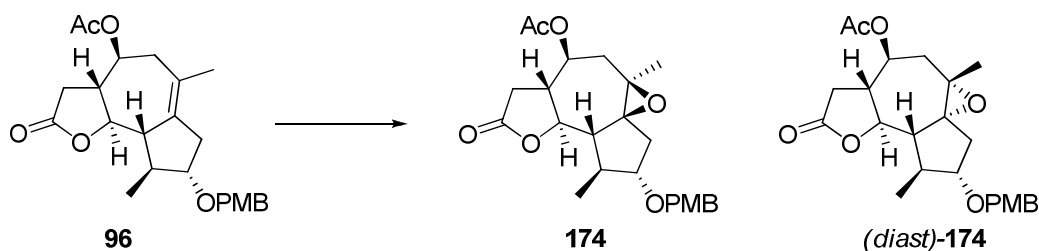
Der Alkohol **158** (35 mg, 0.119 mmol, 1 Äquiv.) wurde in Dichlormethan (1 ml) gelöst und mit 4-Dimethylaminopyridin (3 mg, 0.024 mmol, 0.2 Äquiv.), Triethylamin (42 μ L, 30 mg, 0.298 mmol, 2.5 Äquiv.) und Essigsäureanhydrid (23 μ L, 24 mg, 0.238 mmol, 2 Äquiv.) versetzt. Nach beendeter Reaktion (ca. 1 h) wurde Wasser hinzugegeben, mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, wurde das Produkt **156** (40 mg, 0.119 mmol, 100%) ohne weitere Aufreinigung als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.7$ (Petrolether:Ethylacetat = 1:2, Vanillin/Schwefelsäure).- $[\alpha]_D^{25} = +38.3$ ($c = 1$, CHCl_3).- **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CHCl_3): $\delta = 1.06$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.70 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.12-2.61 (m, 8H), 2.71-2.84 (m, 1H), 3.74-3.86 (m, 1H), 4.60-4.71 (m, 2H).- **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.4$ (+, CH_3), 21.1 (+, CH_3), 21.2 (+, CH_3), 23.6 (+, CH_3), 35.0 (-, CH_2), 36.8 (-, CH_2), 41.3 (-, CH_2), 42.9 (+, CH), 52.1 (+, CH), 53.2 (+, CH), 70.7 (+, CH), 79.4 (+, CH), 83.6 (+, CH), 127.0 (C_q), 135.0 (C_q), 170.1 (C_q), 170.8 (C_q), 174.4 (C_q).- **IR** (pur): $\tilde{\nu} = 2933, 1783, 1734, 1435, 1373, 1230, 1102, 1027, 993, 962, 918, 732, 610, 536$ cm^{-1} .- **LRMS** (EI, 70 eV): $m/z = 43.1$ (100), 216.1 (100) [$\text{M}^+ - 2\text{CH}_3\text{COOH}$], 276.2 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{COOH}$].- **HRMS** (LSI-MS, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Glycerin}$): 337.1651 [$\text{M} + \text{H}^+$] berechnet für $[\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_6]^+ = 337.1651$

(3aR,4S,6R,6aS,8S,9aS,9bR)-8-(4-methoxybenzyloxy)--6,9-dimethyl-6,6a-epoxy-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9, 9a,9b-decahydroazuleno[4,5-b]furan-4-yl acetat (174)

und

(3aR,4S,6S,6aR,8S,9aS,9bR)-8-(4-methoxybenzyloxy)--6,9-dimethyl-6,6a-epoxy-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9, 9a,9b-decahydroazuleno[4,5-b]furan-4-yl acetat ((diast)-174)



Herstellung der *m*CPBA-Lösung:

meta-Chlorperbenzoesäure (173 mg, 0.7 mmol, 70%ig) wurde in Dichlormethan (6 ml) gelöst und mit Phosphatpuffer (1 ml, pH = 7.5) einmal gewaschen. Danach wurden die Phasen getrennt und die so zubereitete *m*CPBA-Lösung für die nachfolgende Epoxidierung verwendet.

Epoxidierung:

Das Alken **96** (121 mg, 0.29 mmol, 1 Äquiv.) wurde in Dichlormethan (5 ml) gelöst und die Reaktion auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde die vorbereitete *m*CPBA-Lösung (3 ml, 0.35 mmol, 1.2 Äquiv.) portionsweise zugegeben und insgesamt für 7 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Dichlormethan verdünnt, dann mit 10% NaHSO₃-Lösung (ca. 1-2 ml) und anschließend mit 5% NaHCO₃-Lösung (2 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Als Rohprodukt wurde ein gelbes Öl erhalten ($d_v = 78:22$ aus ¹H-NMR-Integration), welches anschließend per Säulenchromatographie (Petrolether:Ethylacetat = 5:1 bis 3:1) aufgereinigt wurde und die Diastereomere getrennt werden konnten. Das Hauptdiastereomer **174** (73 mg, 0.17 mmol, 58%) und das Nebendiastereomer (*diast*)-**174** (13 mg, 0.03 mmol, 10%) wurden jeweils als farbloses Öl erhalten.

Hauptdiastereomer **174**:

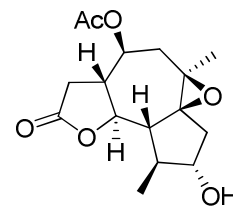
$R_f = 0.5$ (Petrolether : Ethylacetat = 1:1, Vanillin/Schwefelsäure).- $[\alpha]_D^{RT} = +38.4$ (c = 0.75, CHCl₃).- ¹H-NMR (600 MHz, CHCl₃): $\delta = 1.10$ (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 9-CH₃), 1.38 (s, 3H, 6-

CH₃), 1.75 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H, 5-H_A), 1.90 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, 9a-H), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.05-2.18 (m, 2H, 7-H), 2.27-2.43 (m, 3H, 3a-H, 3-H_A, 5-H_B), 2.61(dd, $J = 6.4, 16.4$ Hz, 1H, 3-H_B), 2.76-2.83 (m, 1H, 9-H), 3.79 (s, 4H, 8-H, O-CH₃), 4.27-4.35 (m, 2H, 9b-H, PMB-CH₂), 4.55 (m, 1H, PMB-CH₂), 4.81 (m, 1H, 4-H), 6.85-6.90 (m, 2H, PMB), 7.22-7.26 (m, 2H, PMB).- ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.5$ (+, 9-CH₃), 21.1 (+, OAc), 21.6 (+, 6-CH₃), 35.4 (-, 3-C), 38.0 (-, 7-C), 40.4 (+, 9-C), 44.9 (-, 5-C), 52.6 (+, 3a-C), 54.9 (+, 9a-C), 55.4 (+, O-CH₃), 57.9 (C_q, 6-C), 70.1 (+, 4-C), 70.9 (-, PMB), 71.1 (C_q, 6a-C), 81.2 (+, 9b-C), 84.0 (+, 8-C), 114.0 (+, 2x PMB), 129.8 (+, 2x PMB), 130.3 (C_q, PMB), 159.4 (C_q, PMB), 170.0 (C_q, OAc), 174.2 (C_q, 2-C).- IR (pur): $\tilde{\nu} = 2931, 1782, 1737, 1613, 1514, 1376, 1238, 1031, 826, 732$ cm⁻¹.- LRMS (EI, 70 eV): m/z (%) = 121.1 (100) [PMB⁺], 137.1 (31), 249.1 (3), 430.2 (8) [M⁺], , HRMS (EI, 70 eV): 430.1990 [M⁺], berechnet für [C₂₄H₃₀O₄⁺] = 430.1992

Nebendiastereomer (*diast*)-**174**:

R_f = 0.45 (Petrolether : Ethylacetat = 1:1, Vanillin/Schwefelsäure).- $[\alpha]_D^{RT} = + 50.94$ (c = 0.65, CHCl₃).- ¹H-NMR (600 MHz, CHCl₃): $\delta = 1.22$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 9-CH₃), 1.32 (s, 3H, 6-CH₃), 1.73 (dd, $J = 5.0, 15.0$ Hz, 1H, 7-H_A), 1.87 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H, 9a-H), 2.03 (s, 3H, OAc), 2.04-2.10 (m, 2H, 3a-H, 5-H_A), 2.30-2.43 (m, 4H, 3-H_A, 5-H_B, 7-H_B, 9-H), 2.48 (dd, $J = 7.1, 16.9$ Hz, 1H, 3-H_B), 3.43-3.51 (m, 1H, 8-H), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 4.18 (dd, $J = 10.3, 10.3$ Hz, 1H, 9b-H), 4.41 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, PMB), 4.49 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, PMB), 4.93 (dt, $J = 3.3, 10.8$ Hz, 1H, 4-H), 6.84-6.89 (m, 2H, PMB), 7.23-7.28 (m, 2H, PMB).- ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.1$ (+, 9-CH₃), 21.0 (+, OAc), 23.2 (+, 6-CH₃), 34.2 (-, 3-C), 37.7 (-, 7-C), 39.6 (-, 5-C), 44.8 (+, 9-C), 50.5 (+, 9a-C), 51.0 (+, 3a-C), 55.3 (+, O-CH₃), 59.7 (C_q, 6-C), 66.9 (+, 4-C), 70.7 (C_q, 6a-C), 70.9 (-, PMB), 81.9 (+, 9b-C), 82.8 (+, 8-C), 113.8 (+, 2x PMB), 129.2 (+, 2x PMB), 130.3 (C_q, PMB), 159.2 (C_q, PMB), 169.7 (C_q, OAc), 174.8 (C_q, 2-C)).- IR (pur): $\tilde{\nu} = 3003, 2961, 2930, 2878, 2358, 2340, 1782, 1738, 1612, 1513, 1376, 1236, 1171, 1034, 823, 755$ cm⁻¹.- HRMS/EIMS(+) m/z : 878.4323 [2M+NH₄⁺] berechnet für [C₄₈H₆₄NO₁₄⁺]=878.4321.

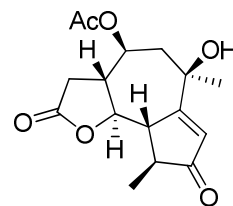
(3a*R*,4*S*,6*S*,6a*R*,8*S*,9*S*,9a*S*,9b*R*)-8-hydroxy-6,9-dimethyl-6,6a-epoxy-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9, 9a,9b-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-4-yl acetat (173**)^[71]**



Das Epoxid **174** (81 mg, 0.19 mmol, 1 Äquiv.) wurde in Dichlormethan (2.4 ml) und Wasser (2 ml) gelöst, und DDQ (64 mg, 0.28 mmol, 1.5 Äquiv.) versetzt und bei Raumtemperatur für 4 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan und Wasser verdünnt, mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Zum Rohprodukt in Dichlormethan wurde Flash-Kieselgel hinzugefügt, das Lösungsmittel entfernt und das auf Flash-Kieselgel immobilisierte Rohprodukt per Säulenchromatographie aufgereinigt (Petrolether:Ethylacetat = 1:2, Flash Kieselgel). Das Produkt **173** (49 mg, 0.158 mmol, 83%) wurde als gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.69-1.81 (m, 1H), 1.84-1.94 (m, 1H), 1.96-2.16 (m, 6H), 2.26-2.50 (m, 4H), 2.57-2.68 (m, 1H), 4.08-4.17 (m, 1H), 4.28-4.38 (m, 1H), 4.77-4.90 (m, 1H).- ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 18.2, 21.1, 21.6, 35.3, 39.5, 44.9, 45.6, 52.4, 54.6, 58.1, 70.2, 70.9, 77.4, 81.7, 170.1, 174.4.

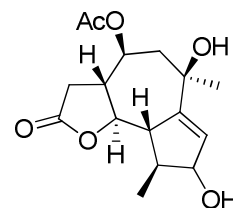
(3a*R*,4*S*,6*R*,9*S*,9a*S*,9b*R*)-6-hydroxy-6,9-dimethyl-2,8-dioxo-2,3,3a,4,5,6,8,9,9a,9b-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-4-yl acetat (172**)**



In einem ausgeheizten 10 ml Schlenkkolben wurde das Edukt **173** (32 mg, 0.10 mmol, 1 Äquiv.) unter N₂-Atmosphäre in trockenem Dichlormethan (5 ml) gelöst, zerkleinertes 4Å-Molekularsieb (35 mg) zugegeben und danach Pyridiniumchlorochromat (37 mg, 0.17 mmol, 1.66 Äquiv.) hinzugefügt. Nach dem Ende der Reaktion (24 h), wurde die Reaktionsmischung über Celite filtriert, mit Dichlormethan gut nachgewaschen und das Lösungsmittel entfernt. Die Rohmischung wurde auf Kieselgel immobilisiert und per Säulenchromatographie aufgereinigt (Petrolether:Ethylacetat = 1:2), wodurch das Produkt **172** (22 mg, 0.071 mmol, 71%) als weißer Feststoff erhalten wurde.

$R_f = 0.4$ (Petrolether : Ethylacetat = 1:5, Vanillin/Schwefelsäure).- Smp. = 199-201 °C (Zersetzung).- $[\alpha]_D^{RT} = + 5.5$ ($c = 0.6$, CH₃CN).- **¹H-NMR** (600 MHz, CD₃CN): $\delta = 1.16$ (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, 9-CH₃) 1.49 (s, 3H, d-CH₃), 2.00 (s, 3H, OAc), 2.06 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H, 5-H), 2.35-2.42 (m, 2H, 3-H_A, 9-H); 2.63 (dd, $J = 8.1, 17.2$ Hz, 1H, 3-H_B), 3.02-3.06 (m, 1H, 9a-H), 3.43-3.51 (m, 2H, 3a-H, OH), 4.01 (dd, $J = 10.6, 10.6$ Hz, 1H, 9b-H), 4.95 (dt, $J = 4.9, 10.0$ Hz, 1H, 4-H), 6.02 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, 7-H).- **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.3$ (+, 9-CH₃), 21.3 (+, OAc), 30.8 (+, 6-CH₃), 36.1 (-, 3-C), 45.3 (+, 3a-C), 45.5 (-, 5-C), 47.2 (+, 9-C), 55.2 (+, 9a-C), 72.3 (C_q, 6-C), 73.4 (+, 4-C), 83.8 (+, 9b-C), 129.7 (+, 7-C), 171.1 (C_q, OAc), 176.0 (C_q, 2-C), 181.1 (C_q, 6a-C), 210.7 (C_q, 8-C).- **IR** (pur): $\tilde{\nu} = 3483, 1779, 1730, 1693, 1601, 1426, 1380, 1251, 1206, 1169, 1031, 1004, 889, 657, 522$ cm⁻¹.- **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 43.1 (100) [C(O)CH₃⁺], 111.1 (26), 139.1 (49), 201.1 (16), 205.1 (47), 248.1 (27) [Δ CH₃COOH], 308.1 (15) [M⁺].- **HRMS** (EI, 70 eV): 308.1259 [M⁺], berechnet für [C₁₆H₂₀O₆⁺] = 308.1260

(3a*R*,4*S*,6*R*,9*S*,9a*S*,9b*R*)-6,8-dihydroxy-6,9-dimethyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,6,8,9,9a,9b-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-4-yl acetat (177**)** (*dv* = 57:43)



Das Enon **172** (21 mg, 0.068 mmol, 1 Äquiv.) wurde in Methanol (15 ml) gelöst, auf -20 °C abgekühlt und anschließend mit CeCl₃ (17 mg, 0.068 mmol, 1 Äquiv.) und NaBH₄ (8 mg, 0.204 mmol, 3 Äquiv.) versetzt. Nach 7 h wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt, mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine anschließende Aufreinigung des Rohproduktes über Flash-Chromatographie (CH₂Cl₂:MeOH = 95:5) ergab das Produkt **177** (21 mg, 0.068 mmol, 100%, *dv* = 57:43) als farbloses Öl und als nicht trennbares Diastereomergemisch.

R_f = 0.3 und 0.4 (Ethylacetat, Vanillin/Schwefelsäure)

Hauptdiastereomer:

¹H-NMR (600 MHz, CHCl₃): δ = 1.19 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 9-CH₃), 1.51 (s, 3H, 6-CH₃), 1.88 (bs, OH), 2.01-2.14 (m, 5H, 5_A-H, 5_B-H, OAc), 2.32-2.41 (m, 2H, 3_A-H, 9-H), 2.64-2.92 (m, 3H, 3_B-H, 9a-H, OH), 3.29-3.38 (m, 1H, 3a-H), 3.83 (dd, *J* = 10.4, 10.4 Hz, 1H, 9b-H), 4.62-4.65 (m, 1H, 8-H), 4.95-5.00 (m, 1H, 4-H), 5.83-5.85 (m, 1H, 7-H).- **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (+, 9-CH₃), 21.2 (+, OAc), 31.4 (+, 6-CH₃), 35.4 (-, 3-C), 43.0 (+, 9-C), 44.9 (+, 3a-C), 45.3 (-, 5-C), 56.4 (+, 9a-C), 70.9 (C_q, 6-C), 72.9 (+, 4-C), 76.6 (+, 8-C), 84.7 (+, 9b-C), 130.2 (+, 7-C), 151.5 (C_q, 6a-C), 170.3 (C_q, OAc), 175.19 (C_q, 2-C).-

Nebendiastereomer

¹H-NMR (600 MHz, CHCl₃): δ = 1.22 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 9-CH₃), 1.52 (s, 3H, 6-CH₃), 1.78 (bs, OH), 2.01-2.13 (m, 7H, 5_A-H, 5_B-H, OAc, 9-H, OH), 2.32-2.41 (m, 1H, 3_A-H), 2.67-2.71 (m, 2H, 3_B-H, 9a-H), 3.29-3.38 (m, 1H, 3a-H), 3.99 (dd, *J* = 10.4, 10.4 Hz, 1H, 9b-H), 4.33-4.35 (m, 1H, 8-H), 5.00-5.04 (m, 1H, 4-H), 5.74-5.76 (m, 7-H).- **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 19.0 (+, 9-CH₃), 21.2 (+, OAc), 31.4 (+, 6-CH₃), 35.6 (-, 3-C), 44.8 (+, 3a-C),

45.9 (-, 5-C), 47.7 (+, 9-C), 57.0 (+, 9a-C), 71.3 (C_q, 6-C), 73.0 (+, 4-C), 82.9 (+, 8-C), 85.0 (+, 9b-C), 129.9 (+, 7-C), 149.6 (C_q, 6a-C), 170.2 (C_q, OAc), 175.21 (C_q, 2-C).-

IR (pur): $\tilde{\nu}$ = 3474, 2974, 2930, 2887, 1764, 1727, 1372, 1242, 1189, 1107, 1032, 1000, 974, 918, 734

Die Diastereomere konnten in der Massenabteilung der Zentralen Analytik an der Universität Regensburg getrennt per ESI vermessen werden.

Diastereomer 1:

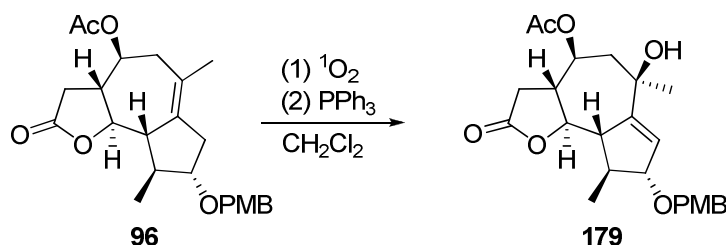
LRMS/ESI(+) m/z : 328.1 [M+NH₄⁺], 352.1 [M+H⁺+CH₃CN], 621.4 [2M+H⁺], 638.4 [2M+NH₄⁺].- **HRMS/EIMS(+)** m/z : 311.1488 [M+H⁺] berechnet für [C₁₆H₂₃O₆⁺]=311.1489.

Diastereomer 2:

LRMS/ESI(+) m/z : 328.1 [M+NH₄⁺], 352.1 [MH⁺+CH₃CN], 621.4 [2M+H⁺], 638.4 [2M+NH₄⁺].- **HRMS/EIMS(+)** m/z : 311.1490 [M+H⁺] berechnet für [C₁₆H₂₃O₆⁺]=311.1489.

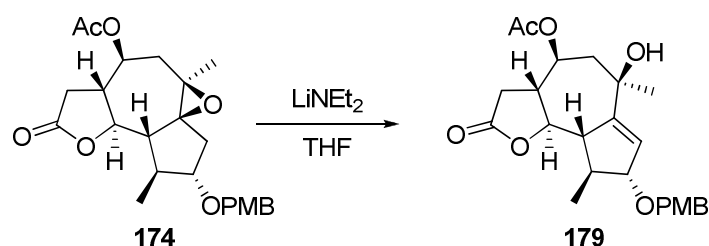
(3a*R*,4*S*,6*R*,8*R*,9*S*,9a*S*,9b*R*)-6-hydroxy-8-(4-methoxybenzyloxy)-6,9-dimethyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,6,8,9,9a,9b-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-4-yl acetat (179)

Darstellung über Oxy-En-Reaktion:



In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde das Edukt **96** (34 mg, 0.08 mmol, 1 Äquiv.) in Dichlormethan (5 ml) gelöst, Tetramethylporphyrin (5 mg, 0.008 mmol, 0.1 Äquiv.) hinzugefügt und das Schlenkrohr in ein mit Eiswasser gefülltes Becherglas gestellt. Über eine Gaseinleitungsfritte wurde Sauerstoff geleitet und die Reaktionslösung mit einem Halogenscheinwerfer (500 W, Typ LH500 IP44, Halogenstab R7s,J) aus etwa 20 cm Entfernung bestrahlt. Nach 30 min wurden die Gaseinleitungsfritte und der Halogenscheinwerfer entfernt. Zur Reaktionslösung wurde PPh₃ (74 mg, 0.28 mmol, 3.5 Äquiv.) hinzugefügt und für weitere 20 min gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, die Rohmischung über Säulenchromatographie (Petrolether:Ethylacetat = 2:1, Flash-Kieselgel) aufgereinigt und so das Produkt **179** (10 mg, 0.023 mmol, 29%) erhalten.

Darstellung über Epoxid-Öffnung:

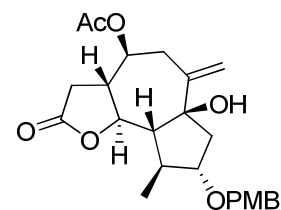


In einem ausgeheizten 10 ml Schlenkkolben wurde unter N₂-Atmosphäre trockenes THF (2 ml) vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde trockenes Diethylamin (48 µL, 34 mg, 0.46 mmol, 12 Äquiv.) hinzugefügt, mit *n*-Butyllithium (288 µL, 0.46 mmol, 12 Äquiv., 1.6M in Hexan) versetzt und für 20 min gerührt.

Danach wurde das Epoxid **174** (17 mg, 0.0395 mmol, 1 Äquiv.) gelöst in trockenem THF (1 ml) tropfenweise zugegeben und die Reaktion mittels Dünnschichtchromatographie regelmäßig kontrolliert. Nach etwa 60 min wurde Wasser hinzugegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine anschließende chromatographische Aufreinigung über Flash-Kieselgel (Säule gepackt mit Petrolether:Ethylacetat = 2:1, als Eluent wurde Petrolether:Ethylacetat = 1:1 verwendet) ergab das Produkt **179** (10 mg, 0.023 mmol, 58%) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.5$ (Petrolether:Ethylacetat = 1:2, Vanillin/Schwefelsäure).- Smp. = 146-148 °C.- $[\alpha]_D^{RT} = +115.1$ (c = 0.1, CHCl₃).- **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 9-CH₃), 1.51 (s, 3H, 6-CH₃), 1.70 (bs, 1H, OH), 2.01 (dd, J = 3.0, 16.1 Hz, 1H, 5-H_A), 2.07 (s, 3H, OAc), 2.18 (dd, J = 7.1, 16.1 Hz, 1H, 5-H_B), 2.34-2.41 (m, 2H, 3-H_A, 9-H), 2.65-2.71 (m, 2H, 3-H_B, 9a-H), 3.30-3.39 (m, 1H, 3a-H), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 4.00 (dd, J = 10.4, 10.4 Hz, 9b-H), 4.06-4.09 (m, 1H, 8-H), 4.43 (d, J = 11.3 Hz, 1H, PMB), 4.53 (dd, J = 11.3 Hz, 1H, PMB), 4.98-5.03 (m, 1H, 4-H), 5.75 (t, J = 1.8 Hz, 1H, 7-H), 6.86-6.90 (m, 2H, PMB), 7.24-7.27 (m, 2H, PMB).- **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 20.1 (+, 9-CH₃), 21.2 (+, OAc), 31.3 (+, 6-CH₃), 35.7 (-, 3-C), 43.5 (+, 9-C), 44.8 (+, 3a-C), 46.2 (-, 5-C), 55.3 (+, O-CH₃), 57.3 (+, 9a-C), 71.0 (-, PMB), 71.5 (C_q, 6-C), 73.0 (+, 4-C), 84.8 (+, 9b-C), 89.5 (+, 8-C), 113.9 (+, 2x PMB), 127.7 (+, 7-C), 129.5 (+, 2x PMB), 130.4 (C_q, PMB), 150.3 (+, 6a-C), 159.3 (C_q, PMB), 170.1 (C_q, OAc), 175.1 (C_q, 2-C).- **IR** (pur): $\tilde{\nu}$ = 3469, 2932, 2872, 1769, 1730, 1612, 1513, 1458, 1372, 1246, 1176, 1032, 916, 730, 632, 537, 497 cm⁻¹.- **LRMS/ESI(+)** m/z : 448.1 [M+NH₄⁺], 878.5 [2M+NH₄⁺].- **HRMS** (EI, 70 eV): 430.1994 [M⁺], berechnet für [C₂₄H₃₀O₄⁺] = 430.1992

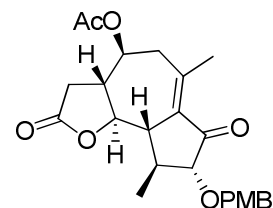
(3a*R*,4*S*,6a*S*,8*S*,9*S*,9a*R*,9b*S*)-6a-hydroxy-8-(4-methoxybenzyloxy)-9-methyl-6-methylen-2-oxododecahydroazuleno[4,5-*b*]furan-4-yl acetat (183**)**



In einem ausgeheizten 10 ml Schlenkkolben mit Septum wurden unter N₂-Atmosphäre bei 0 °C trockenes Tetrahydrofuran (2 ml) und trockenes Tetramethylpiperidin (94 µL, 78 mg, 0.55 mmol, 12 Äquiv.) vorgelegt, anschließend tropfenweise mit *n*-Butyllithium (288 µL, 0.46 mmol, 10 Äquiv., 1.6M in Hexan) versetzt und für 30 min gerührt. Danach wurde das Edukt **174** (20 mg, 0.046 mmol, 1 Äquiv.), gelöst in Tetrahydrofuran (1 ml), zugegeben und für weitere 10 min gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde eine ges. NH₄Cl-Lösung hinzugefügt, mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nachdem die organische Phase filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde, wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Petrolether:Ethylacetat = 3:1 nach 2:1) aufgereinigt und so das Produkt **183** (13 mg, 0.030 mmol, 65%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.6$ (Petrolether:Ethylacetat = 1:2, Vanillin/Schwefelsäure).- $[\alpha]_D^{RT} = + 49.1$ ($c = 0.65$, CHCl₃).- **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.26$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 9-CH₃), 1.36 (s, 1H, OH), 1.85 (dd, $J = 8.1, 10.8$ Hz, 1H, 9a-H), 2.01-2.10 (m, 6H, OAc, 7-H_A, 7-H_B, 9-H), 2.34 (dd, $J = 11.7, 16.5$ Hz, 1H, 3-H_A), 2.53-2.67 (m, 4H, 3-H_B, 3a-H, 5-H_A, 5-H_B), 3.76-3.82 (m, 4H, O-CH₃, 8-H), 3.85 (dd, $J = 10.0, 10.5$ Hz, 1H, 9b-H), 4.49 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, PMB), 4.53 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, PMB), 4.68 (ddd, $J = 4.3, 10.5, 10.5$ Hz, 1H, 4-H), 5.19 (s, 1H, C=CH₂), 5.27 (s, 1H, C=CH₂), 6.86-6.90 (m, 2H, PMB), 7.24-7.29 (m, 2H, PMB).- **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.2$ (+, 9-CH₃), 21.1 (+, OAc), 34.8 (-, 3-C), 36.6 (-, 5-C), 44.3 (-, 7-C), 45.1 (+, 9-C), 49.2 (+, 3a-C), 55.3 (+, O-CH₃), 59.1 (+, 9a-C), 72.1 (-, PMB), 75.9 (+, 4-C), 80.6 (C_q, 6a-C), 82.5 (+, 9b-C), 83.4 (+, 8-C), 113.8 (+, 2xPMB), 117.8 (-, C=CH₂), 129.2 (+, 2xPMB), 130.7 (C_q, PMB), 144.9 (C_q, 6-C), 159.2 (C_q, PMB), 170.2 (C_q, OAc), 174.5 (C_q, 2-C).- **IR** (pur): $\tilde{\nu} = 3478, 2930, 2361, 2338, 1778, 1737, 1612, 1514, 1372, 1238, 1173, 1100, 1030, 987, 823, 756$ cm⁻¹.- **LRMS/ESI(+)** m/z : 431.1 [M+H⁺], 448 [M+NH₄⁺], 861.5 [2M+H⁺], 1291.8 [3M+H⁺].- **HRMS/ESI(+)** m/z : 431.2070 [M+H⁺] berechnet für [C₂₄H₃₁O₇]⁺ = 431.2064.

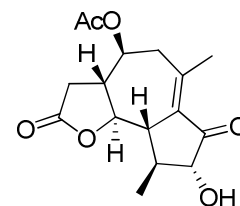
(3a*R*,4*S*,8*R*,9*S*,9a*S*,9b*R*)-8-(4-methoxybenzyloxy)-6,9-dimethyl-2,7-dioxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-4-yl acetat (180**)**



In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurde ein feingemörstertes Gemisch aus Pyridiniumchlorochromat und Kieselgel (120 mg, PCC:SiO₂ = 1:1 w/w, 0.28 mmol, 6 Äquiv.) vorgelegt, mit Dichlormethan (2 ml) versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde eine Lösung des Edukts **179** (20 mg, 0.046 mmol, 1 Äquiv.) in Dichlormethan (3 ml) hinzugefügt, auf Raumtemperatur erwärmt und für 19 h gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan verdünnt, Flash-Kieselgel hinzugefügt und das Lösungsmittel entfernt. Das auf Flash-Kieselgel immobilisierte Rohgemisch wurde direkt durch Säulenchromatographie aufgereinigt (Petrolether:Ethylacetat = 2:1 nach 1:1, Flash Kieselgel) und man erhielt das Produkt **180** (10 mg, 0.023 mmol, 50%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.53$ (Petrolether : Ethylacetat = 1:2, Molybdätophosphorsäure).- $[\alpha]_D^{RT} = + 87.5$ ($c = 0.2$, CHCl₃).- **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.23$ (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, 9-CH₃), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.11-2.22 (m, 1H, 9-H), 2.36 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H, 6-CH₃), 2.39-2.69 (m, 6H, 3-H, 3a-H, 5-H, 9a-H), 3.51 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, 8-H), 3.81 (s, 3H, O-CH₃), 3.85 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H, 9b-H), 4.62 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, PMB), 4.74 (dt, $J = 2.4, 10.3$ Hz, 1H, 4-H), 4.91 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, PMB), 6.85-6.91 (m, 2H, PMB), 7.28-7.34 (m, 2H, PMB).- **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.9$ (+, 9-CH₃), 20.9 (+, OAc), 23.1 (+, 6-CH₃), 34.6 (-, 3-C), 36.8 (+, 9-C), 44.5 (-, 5-C), 48.4 (+, 9a-C), 52.9 (+, 3a-C), 55.3 (+, O-CH₃), 69.3 (+, 4-C), 72.0 (-, PMB), 83.7 (+, 9b-C), 85.7 (+, 8-C), 113.8 (+, 2xPMB), 129.8 (C_q, PMB), 129.9 (+, 2xPMB), 131.3 (C_q, 6a-C), 150.6 (C_q, PMB), 169.8 (C_q, OAc), 173.7 (C_q, 2-C), 203.8 (C_q, 7-C).- **IR** (pur): $\tilde{\nu} = 2931, 2880, 1783, 1739, 1716, 1613, 1513, 1459, 1372, 1229, 1172, 1108, 1089, 1033, 1000, 819, 731$ cm⁻¹.- **LRMS/ESI(+)** m/z : 445.9 [M+NH₄⁺], 874.4 [2M + NH₄⁺].- **HRMS/EIMS(+)** m/z : 428.1831 [M⁺] berechnet für [C₂₄H₂₈O₇⁺] = 428.1835.

(3a*R*,4*S*,8*R*,9*S*,9a*S*,9b*R*)-8-hydroxy-6,9-dimethyl-2,7-dioxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-4-yl acetat (188**)**



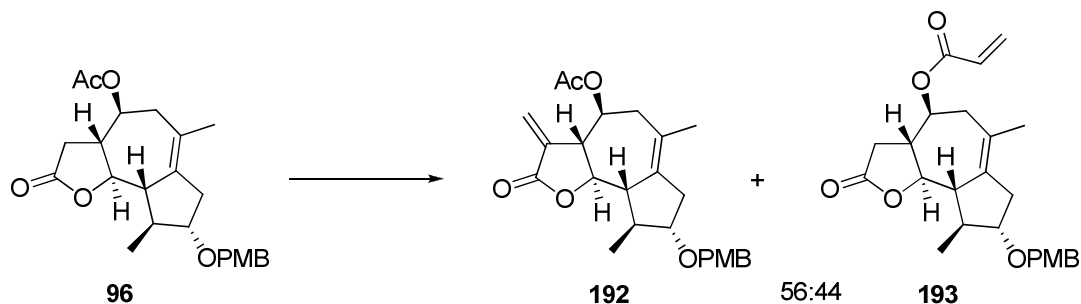
Verbindung **180** (19 mg, 0.04 mmol, 1 Äquiv.) wurde in einem 10 ml Spitzkolben in Dichlormethan (1.6 ml) und Wasser (1.3 ml) bei Raumtemperatur unter starkem Rühren gelöst und innerhalb von zwei Tagen portionsweise mit DDQ (32 mg, 0.14 mmol, 3.5 Äquiv.) versetzt. Nach beendeter Reaktion wurde mit Dichlormethan und Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Anschließende Aufreinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie (Dichlormethan:Methanol = 100:1, Flash Kieselgel) ergab Produkt **188** (9 mg, 0.03 mmol, 73%) als weißen Feststoff.

R_f = 0.4 (Petrolether : Ethylacetat = 1:2, Molybdätophosphorsäure).- Smp. = 173-175 °C.- $[\alpha]_D^{RT} = +9.93$ (c = 0.45, CHCl₃).- **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (d, *J* = 6.34 Hz, 3H, 9-CH₃), 1.87-1.94 (m, 1H, 9-H), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H, 6-CH₃), 2.39-2.45 (m, 1H, 3-H_A), 2.51 (dd, *J* = 2.5, 14.2 Hz, 1H, 5-H_A), 2.57-2.68 (m, 4H, 3-H_B, 3a-H, 5-H_B, 9a-H), 2.83 (bs, 1H, OH), 3.76 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, 8-H), 3.81 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H, 9b-H), 4.77 (dt, *J* = 2.5, 10.6 Hz, 1H, 4-H).- **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 19.0 (+, 9-CH₃), 20.9 (+, OAc), 23.5 (+, 6-CH₃), 34.4 (-, 3-C), 39.9 (+, 9-C), 44.3 (-, 5-C), 47.6 (+, 9a-C), 52.5 (+, 3a-C), 69.2 (+, 4-C), 81.1 (+, 8-C), 83.8 (+, 9b-C), 130.6 (C_q, 6a-C), 151.3 (C_q, 6-C), 169.8 (C_q, OAc), 173.6 (C_q, 2-C), 203.9 (C_q, 7-C).- **IR** (pur): $\tilde{\nu}$ = 3450, 2929, 1783, 1738, 1717, 1625, 1428, 1373, 1230, 1173, 1142, 1082, 1036, 998, 732, 510 cm⁻¹.- **LRMS/ESI(+)** *m/z*: 617.2 [2M+H⁺], 634.2 [2M+NH₄⁺].- **HRMS/ESI(+)** *m/z*: 331.1152 [M+Na⁺] berechnet für [C₁₆H₂₀O₆Na⁺] = 331.1152.

(3a*R*,4*S*,8*S*,9*S*,9a*S*,9b*R*)-8-(4-methoxybenzyloxy)-6,9-dimethyl-3-methylene-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-4-yl acetate (192)

und

(3a*R*,4*S*,8*S*,9*S*,9a*S*,9b*R*)-8-(4-methoxybenzyloxy)-6,9-dimethyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-4-yl acrylat (193)



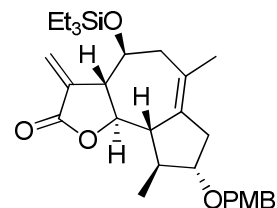
In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurde unter N_2 -Atmosphäre HMDS (62 μ L, 0.30 mmol, 2.5 Äquiv.) in trockenem THF (1 ml) vorgelegt und die Lösung nach Abkühlen auf 0 °C mit *n*-BuLi (150 μ L, 0.24 mmol, 2 Äquiv.) versetzt und für 10 min gerührt. Anschließend wurde auf -78 °C abgekühlt, das Edukt **96** (50 mg, 0.12 mmol, 1 Äquiv.) in THF (600 μ L + 2x 700 μ L zum Nachspülen) hinzugefügt und für 1 h gerührt. Danach wurde das Eschenmoser Salz (44 mg, 0.24 mmol, 2 Äquiv.) zugegeben und die Lösung über Nacht auf -10 °C aufgewärmt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktion mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung gestoppt, mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt.

Das so erhaltene Rohprodukt wurde in Methanol (2.5 ml) gelöst, mit Methyljodid (2.5 ml) versetzt und für 25 h gerührt. Danach wurde Natriumhydrogencarbonat (120 mg, 1.42 mmol, 4.8 Äquiv.) hinzugefügt und für weitere 87 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser gestoppt, mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde über präparative Dünnschichtchromatographie (Petrolether:Ethylacetat = 2:1) aufgereinigt, wodurch man **192** und **193** als nicht trennbares Gemisch (14 mg, 0.033 mmol, 27% über zwei Stufen) im Verhältnis 56:44 erhielt und ein Teil des eingesetzten Edukts **96** (16 mg, 0.039 mmol, 32%) zurückgewonnen werden konnte.

Hinweis: Eine genaue Zuordnung aller ^1H und ^{13}C -Signale war aufgrund der komplexen Spektren nicht möglich. Das untrennbare 56:44 wurde zur Vereinfachung als 50:50 Mischung betrachtet und die ^1H -Integrale dementsprechend angegeben. So wird z.B. für ein Acryl-Proton von **B** kein Integral von 0.88, sondern von 1 angegeben.

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.05-1.13 (m, 6H), 1.76 (s, 6H), 2.11 (s, 3H, OAc (**A**)), 2.21-2.25 (m, 2H), 2.29-2.69 (m, 13H), 2.97-3.04 (m, 1H), 3.49-3.54 (m, 2H), 3.77-3.86 (m, 7H), 3.92-3.99 (m, 1H), 4.42-4.51 (m, 4H), 4.73-4.86 (m, 2H), 5.55 (d, J = 2.7 Hz, 1H, $\text{C}=\underline{\text{CH}}_2$ (**A**)), 5.87 (d, J = 10.6 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$ (**B**)), 6.09 (dd, J = 10.4, 17.3 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, (**B**)), 6.14 (d, J = 3.0 Hz, 1H, $\text{C}=\underline{\text{CH}}_2$ (**A**)), 6.41 (d, J = 17.3 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$ (**B**)), 6.84-6.91 (m, 4H), 7.22-7.28 (m, 4H).- **^{13}C -NMR** (151 MHz, CDCl_3): δ = 18.85, 18.87, 21.11, 23.28, 23.56, 35.19, 36.79, 37.01, 41.20, 41.68, 41.74, 41.98, 52.45, 52.51, 53.49, 55.26, 55.41, 70.62, 70.68, 70.98, 81.88, 83.69, 83.93, 113.8, 120.46, 126.02, 126.22, 128.08, 129.28, 130.53, 130.55, 131.52, 136.46, 136.80, 137.91, 159.14, 159.16, 165.11, 169.31, 169.83, 174.61

(3a*S*,4*S*,8*S*,9*S*,9a*S*,9b*R*)-8-(4-methoxybenzyloxy)-6,9-dimethyl-3-methylen-4-(triethylsilyloxy)-3,3a,4,5,7,8,9,9a-octahydroazuleno[4,5-*b*]furan-2(9b*H*)-on (194)



In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurde unter N₂-Atmosphäre trockenes THF (1 ml) vorgelegt und auf -78 °C abgekühlt. Anschließend wurden nacheinander *n*-BuLi (178 µL, 0.284 mmol, 2 Äquiv., 1.6 M in Hexan) und trockenes Hexamethyldisilazan (65 µL, 0.31 mmol, 2.2 Äquiv.) hinzugefügt und 30 min gerührt.

Danach wurde das Edukt **127** (69 mg, 0.142 mmol, 1 Äquiv.) in trockenem THF (2 ml) zugegeben, für weitere 4 h gerührt und im Anschluss eine Suspension des Eschenmoser Salzes (52 mg, 0.284 mmol, 2 Äquiv.) in trockenem THF (2 ml) hinzugefügt. Es wurde für weitere 24 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde Wasser (10 Tropfen) hinzugefügt, für 1 h gerührt, mit Dichlormethan verdünnt und die Lösung direkt mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde ein gelbes Öl als Rohprodukt (89 mg) erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

Das erhaltene Rohprodukt wurde in MeOH (5 ml) gelöst, mit einem Überschuss an Methyljodid (1 ml) versetzt und für 17 h gerührt. Anschließend wurde die Lösung einrotiert, in Ethylacetat (6 ml) aufgenommen, mit ges. NaHCO₃ (1 ml) versetzt und für 22 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser (1 ml) verdünnt, mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde über Flash-Chromatographie (Petrolether:Ethylacetat = 14:1) aufgereinigt und man erhielt das Produkt **194** (24 mg, 0.049 mmol, 35% über zwei Stufen ausgehend von **127**) als farbloses Öl.

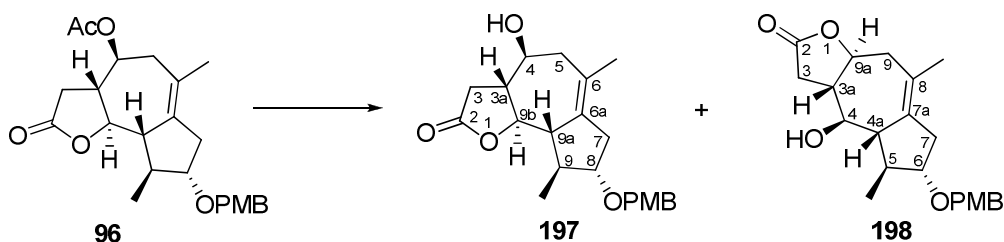
R_f = 0.6 (Petrolether : Ethylacetat = 2:1, Vanillin/Schwefelsäure).- $[\alpha]_D^{RT} = + 19.4$ (c = 0.5, CHCl₃).- ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.65-0.70 (m, 6H, TES), 0.97-1.01 (m, 9H, TES), 1.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 9-CH₃), 1.73 (s, 3H, 6-CH₃), 2.17 (dd, *J* = 2.2, 14.1 Hz, 1H, 5-H_A), 2.27-2.33 (m, 1H, 7-H_A), 2.34-2.38 (m, 1H, 9a-H), 2.47-2.52 (m, 1H, 5-H_B), 2.52-2.57 (m, 1H, 9-H), 2.62-2.68 (m, 7-H_B), 2.78-2.84 (m, 1H, 3a-H), 3.49-3.52 (m, 1H, 8-H), 3.75 (dd, *J* =

10.2, 10.2 Hz, 1H, 9b-H), 3.78-3.82 (m, 4H, 4-H, O-CH₃), 4.44 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, PMB), 4.50 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, PMB), 5.99-6.01 (m, 1H, =CH₂), 6.15-6.18 (m, 1H, =CH₂), 6.89-6.85 (m, 2H, PMB), 7.23-7.27 (m, 2H, PMB).- **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.4$ (-, 3x CH₂, TES), 6.9 (+, 3x CH₃, TES), 18.9 (+, 9-CH₃), 23.7 (+, 6-CH₃), 36.9 (-, 7-C), 41.6 (+, 9-C), 46.1 (-, 5-C), 52.6 (+, 9a-C), 55.3 (+, O-CH₃), 58.7 (+, 3a-C), 70.3 (+, 4-C), 70.7 (-, PMB), 82.1 (+, 9b-H), 84.1 (+, 8-C), 113.8 (+, 2x PMB), 121.6 (-, =CH₂), 126.3 (C_q, 6-C), 129.4 (+, 2x PMB), 130.6 (C_q, PMB), 136.5 (C_q, 6a-C), 138.6 (C_q, 3-C), 159.1 (C_q, PMB), 170.0 (C_q, 2-C).- **IR** (pur): $\tilde{\nu} = 2954, 2876, 1767, 1613, 1513, 1457, 1247, 1144, 1082, 1036, 983, 959, 816, 742$ cm⁻¹.- **LRMS/ESI(+)** m/z : 499.3 [M+H⁺], 516.2 [M+NH₄⁺], 997.6 [2M+H⁺], 1014.7 [2M+NH₄⁺].- **HRMS/ESI(+)** m/z : 499.2880 [M+H⁺] berechnet für [C₂₉H₄₃O₅Si⁺] = 499.2874.

(3a*R*,4*S*,8*S*,9*S*,9a*S*,9b*R*)-4-hydroxy-8-(4-methoxybenzyloxy)-6,9-dimethyl-3,3a,4,5,7,8,9,9a-octahydroazuleno[4,5-*b*]furan-2(9b*H*)-on (197)^[99]

und

(3a*S*,4*R*,4a*S*,5*S*,6*S*,9a*S*)-4-hydroxy-6-(4-methoxybenzyloxy)-5,8-dimethyl-3a,4,4a,5,6,7,9,9a-octahydroazuleno[6,5-*b*]furan-2(3*H*)-on (198)



Das Edukt **96** (92 mg, 0.22 mmol, 1 Äquiv.) wurde in einem Rundkolben in Methanol (4.4 ml) gelöst, in einem Eisbad auf 0 °C herabgeköhlt und anschließend mit Kaliumcarbonat (17 mg, 0.12 mmol, 0.55 Äquiv.) versetzt. Die Reaktion wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und nach beendeter Reaktion mit Ethylacetat und Wasser verdünnt. Danach wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Eine nachfolgende Aufreinigung des Rohproduktes mit Säulenchromatographie (Petrolether:Ethylacetat = 2:1 nach 1:1, Flash Kieselgel) ergab Produkt **197** (60 mg, 0.16 mmol, 73%) als weißen Schaum, der bei 5 °C im Kühlschrank zu einem weißen Feststoff erstarrte und Nebenprodukt **198** (16 mg, 0.043 mmol, 19%) als farbloses Öl.

Hauptprodukt **197**

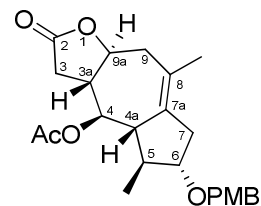
R_f = 0.4 (Petrolether : Ethylacetat = 1:2, Vanillin/Schwefelsäure).- Smp. = 95-97 °C.- $[\alpha]_D^{RT} = +73.4$ (c = 0.85, CHCl₃).- **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.07 (d, *J* = 6.9, 3H, 9-CH₃), 1.73 (s, 3H, 6-CH₃), 1.83 (bs, 1H, OH), 2.17 (dd, *J* = 2.4, 14.0 Hz, 1H, 5-H_A), 2.20-2.28 (m, 1H, 3a-H), 2.28-2.34 (m, 2H, 7-H_A, 9a-H), 2.37-2.49 (m, 3H, 3-H_A, 5-H_B, 9-H), 2.65 (dd, *J* = 5.3, 16.5 Hz, 1H, 7-H_B), 2.75 (dd, *J* = 6.7, 16.7 Hz, 1H, 3-H_B), 3.46-3.53 (m, 2H, 4-H, 8-H), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (dd, *J* = 3.86, 3.86, 1H, 9b-H), 4.43 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, PMB), 4.48 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, PMB), 6.84 – 6.89 (m, 2H, PMB), 7.22-7.26 (m, 2H, PMB).- **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 18.8 (+, 9-CH₃), 23.8 (+, 6-CH₃), 35.5 (-, 3-C), 37.1 (-, 7-C), 42.0 (+, 9-C), 45.3 (-, 5-C), 52.4 (+, 9a-C), 55.3 (+, OCH₃), 55.9 (+, 3a-C), 69.6 (+, 4-C),

70.6 (-, PMB-CH₂), 83.92 (+, 9b-C), 83.99 (+, 8-C), 113.8 (+, 2x PMB), 126.4 (C_q, 6-C), 129.3 (+, 2x PMB), 130.6 (C_q, PMB), 135.8 (C_q, 6a-C), 159.1 (C_q, PMB), 175.5 (C_q, 2-C).- **IR** (pur): $\tilde{\nu}$ = 3449, 2906, 1771, 1612, 1513, 1456, 1420, 1377, 1337, 1302, 1247, 1215, 1171, 1072, 1035, 967, 821, 731, 514 cm⁻¹.- **LRMS**/ESI(+) m/z : 373.0 [M+H⁺], 390.1 [M+NH₄⁺], 745.4 [2M + H⁺], 762.4 [2M + NH₄⁺].- **HRMS**/EIMS(+) m/z : 373.2003 [M+H⁺] berechnet für [C₂₂H₂₉O₅⁺] = 373.2010.

Nebenprodukt **198**

R_f = 0.5 (Petrolether:Ethylacetat = 1:2, Vanillin/Schwefelsäure).- $[\alpha]_D^{RT}$ = + 16.8 (c = 0.35, CHCl₃).- **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 5-CH₃), 1.76 (d, J = 0.9 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.82-1.98 (m, 1H, OH), 2.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H, 4a-H), 2.20-2.29 (m, 1H, 3a-H), 2.32-2.54 (m, 5H, 3-H_A, 5-H, 7-H_A, 9-H_A, 9-H_B), 2.66 (dd, J = 5.3, 16.6 Hz, 1H, 7-H_B), 2.75 (dd, J = 6.6, 16.7 Hz, 1H, 3-H_B), 3.42 (t, J = 9.9 Hz, 1H, 4-H), 3.52 (dd, J = 4.2, 9.4 Hz, 1H, 6-H), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (ddd, J = 2.3, 7.9, 12.8 Hz, 1H, 9a-H), 4.42 (d, J = 11.5 Hz, 1H, PMB), 4.49 (d, J = 11.5 Hz, 1H, PMB), 6.85-6.91 (m, 2H, PMB), 7.22-7.25 (m, 2H, PMB).- **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 19.8 (+, 5-CH₃), 23.3 (+, 8-CH₃), 35.7 (-, 3-C), 36.8 (-, 7-C), 38.6 (-, 9-C), 41.7 (+, 5-C), 55.3 (+, O-CH₃), 56.2 (+, 3a-C), 57.1 (+, 4a-C), 70.7 (-, PMB-CH₂), 73.3 (+, 4-C), 80.0 (+, 9a-C), 84.3 (+, 6-C), 113.9 (+, 2x PMB), 127.0 (C_q, 8-C), 129.1 (+, 2x PMB), 130.6 (C_q, PMB), 136.0 (C_q, 7a-C), 159.2 (C_q, PMB), 175.4 (C_q, 2-C).- **IR** (pur): $\tilde{\nu}$ = 3453, 2914, 1775, 1612, 1513, 1247, 1202, 1173, 1122, 1057, 1031, 968, 812, 731, 515 cm⁻¹.- **LRMS**/ESI(+) m/z : 373.1 [M+H⁺], 414.0 [M+H⁺+CH₃CN], 745.4 [2M+H⁺], 1117.6 [3M+H⁺].- **HRMS**/EIMS(+) m/z : 373.2012 [M+H⁺] berechnet für [C₂₂H₂₉O₅⁺] = 373.2010.

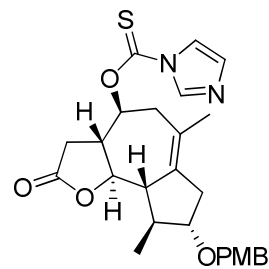
(3a*R*,4*R*,4a*S*,5*S*,6*S*,9a*S*)-6-(4-methoxybenzyloxy)-5,8-dimethyl-2-oxo-2,3,3a,4,4a,5,6,7,9,9a-decahydroazuleno[6,5-*b*]furan-4-yl acetat (199**)**



Der Alkohol **198** (16 mg, 0.043 mmol, 1 Äquiv.) wurde in absolutem Dichlormethan (2 ml) gelöst und mit 4-Dimethylaminopyridin (0.5 mg, 0.004 mmol, 0.1 Äquiv.), trockenem Triethylamin (15 µL, 11 mg, 0.108 mmol, 2.5 Äquiv.) und Essigsäureanhydrid (8 µL, 9 mg, 0.086 mmol, 2 Äquiv.) versetzt. Die Reaktion wurde über Nacht gerührt und zur Aufarbeitung anschließend mit Wasser versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie aufgereinigt (Petrolether:Ethylacetat = 5:1, Flash Kieselgel) und man erhielt das Produkt **199** (14 mg, 0.034 mmol, 79%) als weißen Feststoff.

Smp. = 136-139 °C.- $[\alpha]_D^{RT} = +96.4$ (c = 0.55, CHCl₃).- **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 5-CH₃), 1.77 (s, 3H, 8-CH₃), 2.01-2.06 (m, 1H, 5-H), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.24-2.30 (m, 1H, 7-H_A), 2.30-2.35 (m, 1H, 4a-H), 2.37-2.56 (m, 5H, 3a-H, 9-H_A, 9-H_B, 3-H_A, 3-H_B), 2.73 (dd, *J* = 5.7, 15.8 Hz, 7-H_B), 3.37-3.42 (m, 1H, 6-H), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 3.91-3.97 (m, 1H, 9a-H), 4.38-4.45 (m, 2H, PMB), 4.87-4.92 (dd, *J* = 10.3, 10.3 Hz, 1H, 4-H), 6.85-6.90 (m, 2H, PMB), 7.22-7.28 (m, 2H, PMB).- **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 19.4 (+, 5-CH₃), 20.8 (+, OAc), 23.4 (+, 8-CH₃), 35.2 (-, 3-C), 37.2 (-, 7-C), 38.5 (-, 9-C), 42.7 (+, 5-C), 53.6 (+, 4a-C), 54.4 (+, 3a-C), 55.3 (+, O-CH₃), 70.9 (-, PMB), 74.2 (+, 4-C), 79.4 (+, 9a-C), 83.6 (+, 6-C), 113.8 (+, 2x PMB), 127.4 (C_q, 8-C), 129.2 (+, 2x PMB), 130.6 (C_q, PMB), 134.8 (C_q, 7a-C), 159.1 (C_q, PMB), 170.0 (C_q, OAc), 174.4 (C_q, 2-C).- **IR** (pur): $\tilde{\nu}$ = 2960, 2873, 1782, 1738, 1612, 1513, 1456, 1371, 1242, 1028, 821, 732 cm⁻¹.- **LRMS/ESI(+)** *m/z*: 415.2 [M+H⁺], 432 [M+NH₄⁺], 456.2 [M+H⁺+CH₃CN], 829.6 [2M+H⁺], 846.6 [2M+NH₄⁺]- **HRMS/ESI(+)** *m/z*: 415.2117 [M+H⁺] berechnet für [C₂₄H₃₁O₆]⁺ = 415.2115.

***O*-(3*aR*,4*S*,8*S*,9*S*,9*aS*,9*bR*)-8-(4-methoxybenzyloxy)-6,9-dimethyl-2-oxo-2,3,3*a*,4,5,7,8,9,9*a*,9*b*-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-4-yl-1*H*-imidazol-1-thiocarbonat (**200**)**^[99]

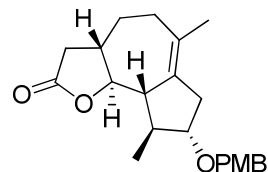


I

Zu einer Lösung aus dem Edukt **197** (57 mg, 0.153 mmol, 1 Äquiv.) in trockenem Dichlormethan (3.3 ml) wurden nacheinander 1,1'- α -Thiocarbonyldiimidazol (181 mg, 0.92 mmol, 6 Äquiv., 90%ig) und Dimethylaminopyridin (10 mg, 0.08 mmol, 0.5 Äquiv.) hinzugefügt und für 2 h gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt, das Rohprodukt per Säulenchromatographie aufgereinigt (Petrolether:Ethylacetat = 3:1 bis 1:1, Flash Kieselgel) und das Produkt **200** (71 mg, 0.147 mmol, 96%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.5 (Petrolether:Ethylacetat = 1:2, Vanillin/Schwefelsäure).- $[\alpha]_D^{RT}$ = +65.2 (c = 1.1, CHCl_3).- $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.07 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 9- CH_3), 1.81 (s, 3H, 6- CH_3), 2.37-2.61 (m, 6H, 3- H_A , 5- H_A , 5- H_B , 7- H_A , 9-H, 9a-H), 2.63-2.79 (m, 3H, 3-H, 3a-H, 7- H_B), 3.52-3.59 (m, 1H, 8-H), 3.80 (s, 3H, O- CH_3), 4.03 (dd, J = 10.3, 10.3 Hz, 9b-H), 4.44 (d, J = 11.4 Hz, 1H, PMB), 4.50 (d, J = 11.4 Hz, 1H, PMB), 5.38 (dt, J = 2.7, 10.4 Hz, 1H, 4-H), 6.84-6.92 (m, 2H, PMB), 7.06 (s, 1H, Imidazol), 7.22-7.28 (m, 2H, PMB), 7.59 (s, 1H, Imidazol), 8.31 (s, 1H, Imidazol).- $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ = 18.8 (+, 9- CH_3), 23.2 (+, 6- CH_3), 35.1 (-, 3-C), 37.0 (-, 7-C), 40.1 (-, 5-C), 41.5 (+, 9-C), 52.5 (+, 9a-C), 53.0 (+, 3a-C), 55.2 (+, O- CH_3), 70.6 (-, PMB), 80.1 (+, 4-C), 83.2 (+, 9b-C), 84.0 (+, 8-C), 113.8 (+, 2xPMB), 117.7 (+, Imidazol), 125.3 (C_q , 6-C), 129.3 (+, 2xPMB), 130.4 (C_q , PMB), 131.1 (+, Imidazol), 136.7 (+, Imidazol), 137.7 (C_q , 6a-C), 159.2 (C_q , PMB), 173.7 (C_q , 2-C), 182.6 (C_q , C=S).- **IR** (pur): $\tilde{\nu}$ = 2913, 1780, 1612, 1513, 1464, 1386, 1328, 1282, 1229, 1171, 1101, 990, 969, 908, 828, 730 cm^{-1} .- **LRMS/ESI**(+) m/z : 483.0 [$\text{M}+\text{H}^+$], 524.1 [$\text{M}+\text{H}^++\text{CH}_3\text{CN}$], 965.6 [$2\text{M}+\text{H}^+$].- **HRMS/ESI**(+) m/z : 483.1952 [$\text{M}+\text{H}^+$] berechnet für $[\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}^+]$ = 483.1948.

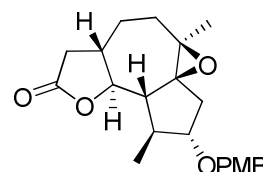
**3a*S*,8*S*,9*S*,9a*S*,9b*S*)-8-(4-methoxybenzyloxy)-6,9-dimethyl-3,3a,4,5,7,8,9,9a-octa
hydroazuleno[4,5-*b*]furan-2(9b*H*)-on (201)** ^[99]



Die Thiocarbonatverbindung **200** (149 mg, 0.31 mmol, 1 Äquiv.) wurde unter N₂-Atmosphäre in trockenem Toluol (4 ml) vorgelegt, mit AIBN (25 mg, 0.195 mmol, 0.5 Äquiv.) versetzt und auf 40 °C erwärmt. Anschließend wurde *n*-Bu₃SnH (490 µL, 539 mg, 1.85 mmol, 6 Äquiv.) hinzugefügt und auf 90 °C erwärmt. Nach 4 h wurde wieder auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel entfernt und die Rohmischung über Chromatographie (Petrolether:Ethylacetat = 14:1 nach 9:1 nach 5:1 nach 3:1) aufgereinigt. Als Säulenfüllmaterial wurde eine Mischung aus Flash-Kieselgel und Kaliumfluorid (SiO₂:KF = 9:1 w/w) verwendet. Das Produkt **201** (73 mg, 0.205 mmol, 66%) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.5 (Petrolether : Ethylacetat = 1:1, Vanillin/Schwefelsäure).- $[\alpha]_D^{RT} = +48.2$ (c = 0.86, CHCl₃).- **¹H-NMR** (600 MHz, CHCl₃): δ = 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 9-CH₃), 1.25-1.33 (m, 1H, 4-H_A), 1.71 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, 6-CH₃), 1.80-1.85 (m, 1H, 4-H_B), 2.01-2.07 (m, 1H, 5-H_A), 2.13-2.21 (m, 2H, 3a-H, 5-H_B), 2.22-2.31 (m, 2H, 3-H_A, 7-H_A), 2.33-2.38 (m, 1H, 9a-H), 2.39-2.45 (m, 1H, 9-H), 2.52 (dd, *J* = 6.3, 16.1 Hz, 1H, 3-H_B), 2.63-2.69 (m, 1H, 7-H_B), 3.47 (ddd, *J* = 5.7, 5.7, 5.7 Hz, 1H, 8-H), 3.77-3.83 (m, 4H, 9b-H, O-CH₃), 4.43-4.50 (m, 2H, PMB-CH₂), 6.85-6.89 (m, 2H, PMB), 7.23-7.27 (m, 2H, PMB).- **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 18.9 (+, 9-CH₃), 23.7 (+, 6-CH₃), 28.1 (-, 4-C), 34.6 (-, 5-C), 37.0 (-, 7-C), 37.2 (-, 3-C), 42.3 (+, 9-C), 49.4 (+, 3a-C), 53.1 (+, 9a-C), 55.2 (+, O-CH₃), 70.6 (-, PMB-CH₂), 84.1 (+, 8-C), 87.2 (+, 9b-C), 113.7 (+, 2x PMB), 129.2 (+, 2x PMB), 130.7 (C_q, PMB), 132.3 (C_q, 6-C), 133.6 (C_q, 6a-C), 159.1 (C_q, PMB), 175.8 (C_q, 2-C).- **IR** (pur): $\tilde{\nu}$ = 2928, 2852, 1775, 1612, 1512, 1443, 1302, 1245, 1207, 1171, 1150, 1098, 1033, 982, 820, 753, 514 cm⁻¹.- **LRMS/ESI(+)** *m/z*: 357.0 [M+H⁺], 374.0 [M+NH₄⁺], 713.4 [2M+H⁺], 730.4 [2M+NH₄⁺].- **HRMS/EIMS(+)** *m/z*: 357.2060 [M+H⁺] berechnet für [C₂₂H₂₉O₄]⁺ = 357.2060.

(3a*S*,6*R*,6a*S*,8*S*,9*S*,9a*R*,9b*S*)-8-(4-methoxybenzyloxy)-6,9-dimethyl-6,6a-epoxy-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan (202)



Herstellung der *m*CPBA-Lösung:

meta-Chlorperbenzoesäure (155 mg, 0.6 mmol, 70%ig) wurde in Dichlormethan (5 ml) gelöst und mit Phosphatpuffer (1 ml, pH = 7.5) einmal gewaschen. Danach wurden die Phasen getrennt und die so zubereitete *m*CPBA-Lösung für die nachfolgende Epoxidierung verwendet.

Epoxidierung:

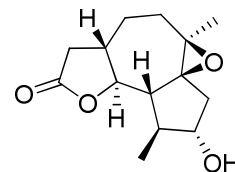
Das Alken **201** (37 mg, 0.104 mmol, 1 Äquiv.) wurde in Dichlormethan (2 ml) gelöst und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde die zubereitete *m*CPBA-Lösung (1 ml, 22 mg *m*CPBA, 0.12 mmol, 1.2 Äquiv.) portionsweise über 2.5 h zugegeben. Nach einer weiteren Stunde wurde nach beendeter Reaktion mit Dichlormethan verdünnt und nacheinander mit 10% NaHSO₃-Lösung (1 ml) und 10% NaHCO₃-Lösung (1 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Aufreinigung mit Säulenchromatographie (Petrolether:Ethylacetat = 2:1, Flash-Kieselgel) wurde das Produkt **202** (33 mg, 0.089 mmol, 85%, *d*_v=4:1) als farbloses Öl erhalten.

Hinweis: Im Nachfolgenden sind nur die Nebendiastereomerenpeaks angegeben, die den Hauptdiastereomerenpeaks eindeutig zugeordnet werden konnten.

*R*_f = 0.43 (Petrolether:Ethylacetat = 1:1, Vanillin/Schwefelsäure).- ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, Nebendiast.: 1.20), 1.29 (s, 3H), 1.32-1.48 (m, 2H), 1.77-1.93 (m, 2H), 1.95-2.15 (m, 3H), 2.15-2.32 (m, 2H), 2.49-2.59 (m, 1H), 2.71-2.82 (m, 1H), 3.73-3.84 (m, 4H), 4.10-4.18 (m, 1H, Nebendiast.: 3.99-4.06), 4.28-4.35 (m, 1H, Nebendiast.: 4.38-4.44), 4.51-4.58 (m, 1H, Nebendiast.: 4.46-4.51), 6.80-6.90 (m, 2H), 7.18-7.29 (m, 2H).- ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.5 (+, CH₃, Nebendiast.: 19.1), 21.2 (+, CH₃, Nebendiast.: 23.4), 25.7 (-, CH₂, Nebendiast.: 23.8), 37.0 (-, CH₂, Nebendiast.: 36.3), 37.6 (-, CH₂, Nebendiast.: 33.4), 38.0 (-, CH₂, Nebendiast.: 38.0), 40.2 (+, CH, Nebendiast.: 44.7),

48.5 (+, CH), 55.16 (+, CH₃), 55.19 (+, CH), 61.7 (C_q), 70.6 (-, CH₂, Nebendiast.: 70.8), 70.9 (C_q), 84.1 (+, CH, Nebendiast.: 83.1), 85.3 (+, CH, Nebendiast.: 85.9), 113.8 (+, 2x CH, Nebendiast.: 113.7), 129.6 (+, 2x CH, Nebendiast.: 129.1), 130.2 (C_q, Nebendiast.: 130.4), 159.1 (C_q, Nebendiast.: 159.0), 175.2 (C_q, Nebendiast.: 176.1).- **IR** (pur): $\tilde{\nu}$ = 2957, 2929, 2871, 1777, 1612, 1513, 1458, 1247, 1207, 1772, 1101, 1067, 1033, 989, 820, 756.- **LRMS**/ESI(+) m/z : 373.2 [M+H⁺], 390.1 [M+NH₄⁺], 745.5 [2M+H⁺], 762 [2M+NH₄⁺].- **HRMS**/ESI(+) m/z : 373.1994 [M+H⁺] berechnet für [C₂₂H₂₉O₅⁺] = 373.2010.

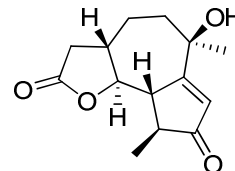
(3a*S*,6*R*,6a*S*,8*S*,9*S*,9a*R*,9b*S*)-8-hydroxy-6,9-dimethyl-6,6a-epoxy-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan (196) ^[99]



Der PMB-geschützte Alkohol **202** (33 mg, 0.088 mmol, 1 Äquiv.) wurde in einer Mischung aus CH₂Cl₂ (2.6 ml) und H₂O (1.4 ml) gelöst und unter kräftigem Rühren mit DDQ (35 mg, 0.155 mmol, 1.75 Äquiv.) versetzt. Nach 3.5 h wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan und Wasser verdünnt, mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Eine anschließende chromatographische Aufreinigung (Petrolether:Ethylacetat = 1:1, Flash Kieselgel) machte es möglich, das reine Diastereomer **196** (17 mg, 0.067 mmol, 76 %) als Feststoff abzutrennen.

R_f = 0.25 (Petrolether:Ethylacetat = 1:2, Vanillin/Schwefelsäure).- Smp. = 139-141 °C.- $[\alpha]_D^{RT}$ = +42.3 (c = 1, CHCl₃).- **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.12 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 9-CH₃), 1.32 (s, 3H, 6-CH₃), 1.36-1.50 (m, 2H, 4-H_A, 5-H_A), 1.86-1.91 (m, 2H, 4-H_B, 9a-H), 1.96-2.07 (m, 2H, 3a-H, 7-H_A), 2.07-2.14 (m, 2H, 7-H_B, OH), 2.21-2.26 (m, 1H, 5-H_B), 2.31 (dd, J = 13.3, 16.6 Hz, 1H, 3-H_A), 2.33-2.39 (m, 1H, 9-H), 2.56 (dd, J = 6.8, 16.6 Hz, 1H, 3-H_B), 4.08-4.13 (m, 1H, 8-H), 4.16 (dd, J = 10.4, 11.2 Hz, 1H, 9b-H).- **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 18.3 (+, 9-CH₃), 21.2 (+, 6-CH₃), 25.8 (-, 4-C), 37.1 (-, 3-C), 37.8 (-, 5-C), 39.6 (-, 7-C), 45.6 (+, 9-C), 48.4 (+, 3a-C), 55.1 (+, 9a-C), 62.0 (C_q, 6-C), 70.8 (C_q, 6a-C), 77.3 (+, 8-C), 85.9 (+, 9b-C), 175.4 (C_q, 2-C).- **IR** (pur): $\tilde{\nu}$ = 3419, 2926, 2872, 1773, 1458, 1379, 1310, 1211, 1168, 1059, 1007, 989, 958, 915, 729, 679, 646, 590, 494 cm⁻¹.- **LRMS/ESI(+)** m/z : 270.0 [M+NH₄⁺], 294 [M+H⁺+CH₃CN], 505.1 [2M+H⁺], 522.2 [2M+NH₄⁺].- **HRMS/ESI(+)** m/z : 253.1436 [M+H⁺] berechnet für [C₁₄H₂₁O₄⁺] = 253.1434.

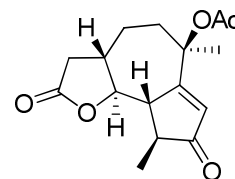
**(3a*S*,6*R*,9*S*,9a*S*,9b*S*)-6-hydroxy-6,9-dimethyl-3a,4,5,6,9,9a-hexahydroazuleno[4,5-
b]furan-2,8(3*H*,9b*H*)-dion (195)** ^[99]



Das Edukt **196** (17 mg, 0.067 mmol, 1 Äquiv.) wurde in einem 5 ml Schlenkkolben unter N₂-Atmosphäre in trockenem Dichlormethan (2 ml) gelöst und mit zerkleinertem 4Å Molsieb (28 mg) und Pyridiniumchlorochromat (19 mg, 0.088 mmol, 1.3 Äquiv.) versetzt. Nachdem über Nacht gerührt wurde, wurde die Rohmischung über Celite filtriert, mit Dichlormethan gut nachgewaschen und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Ethylacetat als Eluent, Flash Kieselgel) aufgereinigt und das Produkt **195** (15.7 mg, 0.063 mmol, 94%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.5 (Ethylacetat, Vanillin/Schwefelsäure).- $[\alpha]_D^{RT} = -1.69$ (c = 0.55, CHCl₃).- **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.26 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 9-CH₃), 1.41-1.50 (m, 1H, 4-H_A), 1.59 (s, 3H, 6-CH₃), 1.70-1.77 (m, 1H, 5-H_A), 2.05-2.12 (m, 2H, 5-H_B, OH), 2.16-2.28 (m, 2H, 3-H_A, 4-H_B), 2.45-2.52 (m, 1H, 9-H), 2.70 (dd, *J* = 7.7, 17.0 Hz, 1H, 3-H_B), 2.97 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, 9a-H), 3.00-3.10 (m, 1H, 3a-H), 3.86 (dd, *J* = 10.4, 10.4 Hz, 9b-H), 6.08 (s, 1H, 7-H).- **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 16.1 (+, 9-CH₃), 25.2 (-, 4-C), 31.0 (+, 6-CH₃), 37.2 (-, 5-C), 37.4 (-, 3-C), 40.4 (+, 3a-C), 46.8 (+, 9-C), 54.5 (+, 9a-C), 72.8 (C_q, 6-C), 87.0 (+, 9b-C), 129.3 (+, 7-C), 175.6 (C_q, 2-C), 180.2 (C_q, 6a-C), 210.4 (C_q, 8-C).- **IR** (pur): $\tilde{\nu}$ = 3437, 2970, 2934, 2875, 2358, 1771, 1699, 1603, 1457, 1374, 1194, 1161, 1118, 996, 918, 879, 728, 647, 409 cm⁻¹.- **LRMS/ESI(+)** *m/z*: 292.0 [M+H⁺+CH₃CN], 309.0 [M+NH₄⁺+CH₃CN], 501.1 [2M+H⁺], 518.1 [2M+NH₄⁺].- **HRMS/ESI(+)** *m/z*: 251.1280 [M+H]⁺ berechnet für [C₁₄H₁₉O₄]⁺ = 251.1278.

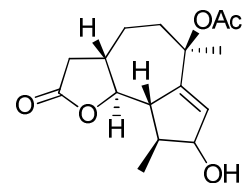
**(3a*S*,6*R*,9*S*,9a*S*,9b*S*)-6,9-dimethyl-2,8-dioxo-2,3,3a,4,5,6,8,9,9a,9b-decahydroazuleno
[4,5-*b*]furan-6-yl acetat (**204**)**



Der Alkohol **195** (8 mg, 0.032 mmol, 1 Äquiv.) wurde in absolutem Dichlormethan (0.5 ml) gelöst und mit 4-Dimethylaminopyridin (0.4 mg, 0.003 mmol, 0.1 Äquiv.), trockenem Triethylamin (11 µL, 8mg, 0.08 mmol, 2.5 Äquiv.) und Essigsäureanhydrid (6 µL, 6.5 mg, 0.064 mmol, 2 Äquiv.) versetzt. Nach Rühren über Nacht wurde die Reaktion mit Wasser gequench und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Das Produkt **204** (9 mg, 0.0308 mmol, 96%) wurde auf diese Weise ohne weitere Aufreinigung als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.75$ (Ethylacetat, Vanillin/Schwefelsäure).- Smp. = 108-110 °C.- $[\alpha]_D^{RT} = +17.6$ ($c = 0.45$, CHCl₃).- **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.26$ (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, 9-CH₃), 1.44-1.52 (m, 1H, 4-H_A), 1.68 (s, 3H, 6-CH₃), 1.70-1.77 (m, 1H, 5-H_A), 2.05 (s, 3H, OAc), 2.11-2.17 (m, 1H, 4-H_B), 2.29 (dd, $J = 13.0, 16.7$ Hz, 1H, 3-H_A), 2.49-2.54 (m, 1H, 9-H), 2.55-2.61 (m, 2H, 3a-H, 5-H_B), 2.70 (dd, $J = 7.4, 16.7$ Hz, 3-H_B), 2.81-2.85 (m, 1H, 9a-H), 3.80 (dd, $J = 10.6, 10.6$ Hz, 1H, 9b-H), 6.12 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, 7-H).- **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.1$ (+, 9-CH₃), 21.7 (+, OAc), 24.9 (-, 4-C), 27.6 (+, 6-CH₃), 36.2 (-, 5-C), 37.1 (-, 3-C), 43.2 (+, 3a-C), 46.2 (+, 9-C), 55.0 (+, 9a-C), 81.0 (C_q, 6-C), 86.4 (+, 9b-C), 130.2 (+, 7-C), 169.5 (C_q, OAc), 174.9 (C_q, 2-C), 177.9 (C_q, 6a-C), 209.4 (C_q, 8-C).- **IR** (pur): $\tilde{\nu} = 2933, 1783, 1733, 1703, 1604, 1457, 1371, 1240, 1194, 1167, 999, 904, 804, 731, 616$ cm⁻¹.- **LRMS** (EI, 70eV) m/z (%): 41.2 (15), 43.1 (74) [COCH₃⁺], 55.1 (14), 91.1 (21), 105.1 (14), 135.2 (12), 235.1 (12), 250.1 (100), 251.2 (16), 292.1(11) [M⁺].- **HRMS/ESI(+)** m/z : 293.1375 [M+H⁺] berechnet für [C₁₆H₂₁O₅⁺] = 293.1384.

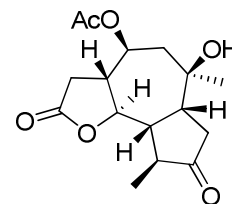
(3a*S*,6*R*,9*S*,9a*S*,9b*S*)-8-hydroxy-6,9-dimethyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,6,8,9,9a,9b-decahydro-azuleno[4,5-*b*]furan-6-yl acetat (205**)**



Das Enon **204** (8 mg, 0.027 mmol, 1 Äquiv.) wurde in Methanol (2.5 ml) gelöst und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden CeCl_3 (7 mg, 0.027 mmol, 1 Äquiv.) und NaBH_4 (3 mg, 0.082 mmol, 3 Äquiv.) hinzugefügt und über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 :MeOH = 30:1, Flash-Kieselgel) aufgereinigt, wodurch das Produkt **205** (5 mg, 0.017 mmol, 63%, $dv = 65:35$) als farbloses Öl erhalten wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.189$ (d, $J = 7.13$ Hz, 3H, Nebendiast.: 1.186), 1.37-1.48 (m, 1H), 1.62 (s, 3H, Nebendiast.: 1.68), 1.59-1.74 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.99-2.07 (m, 1H), 2.19-2.27 (m, 1H), 2.35-2.42 (m, 1H, Nebendiast.: 2.12-2.18), 2.41-2.53 (m, 2H), 2.60-2.66 (m, 1H), 2.67-2.72 (m, 1H, Nebendiast.: 2.35-2.42), 3.71 (dd, $J = 10.5, 10.5$ Hz, 1H, Nebendiast.: 3.91), 4.57-4.60 (m, 1H, Nebendiast.: 4.35-4.39), 5.87-5.90 (m, 1H, Nebendiast.: 5.78-5.81).- **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz): $\delta = 13.99$ (+, CH_3 , Nebendiast.: 18.99), 22.21 (+, CH_3 , Nebendiast.: 22.15), 25.31 (-, Nebendiast.: 25.26), 27.99 (+, CH_3 , Nebendiast.: 27.36), 36.76 (-, Nebendiast.: 37.23), 37.09 (-, Nebendiast.: 37.44), 42.56 (+, CH, Nebendiast.: 47.11), 43.46 (+, CH, Nebendiast.: 42.32), 56.71 (+, CH, Nebendiast.: 57.53), 77.06 (+, CH, Nebendiast.: 82.88), 81.58 (C_q , Nebendiast.: 81.59), 88.31 (+, CH, Nebendiast.: 88.79), 131.15 (+, CH, Nebendiast.: 130.14), 150.30 (C_q , Nebendiast.: 148.98), 169.94 (C_q , Nebendiast.: 169.58), 175.70 (C_q , Nebendiast.: 175.83).- **IR** (pur): $\tilde{\nu} = 3452, 2929, 2362, 1778, 1730, 1458, 1422, 1372, 1243, 1199, 1163, 994 \text{ cm}^{-1}$.- **HRMS/ESI(+)** m/z : 295.1535 [$\text{M}+\text{H}^+$] berechnet für $[\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_5]^+ = 195.1540$.

**(3aR,4S,6R,6aR,9S,9aR,9bR)-6-hydroxy-6,9-dimethyl-2,8-dioxododecahydroazuleno
[4,5-b]furan-4-yl acetat (215)**

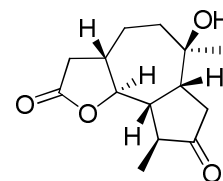


Das Edukt **172** (17 mg, 0.055 mmol, 1 Äquiv.) wurde unter N₂-Atmosphäre in Methanol (4 ml) gelöst und mit Palladium/Aktivkohle (5.9 mg, 0.05 mmol, 0.1 Äquiv., 10% Pd auf C) versetzt. Die N₂-Atmosphäre wurde mit Hilfe eines Ballons gegen Wasserstoff ausgetauscht und ein mit Wasserstoff gefüllter Ballon aufgesetzt. Nachdem über Nacht gerührt wurde, wurde die Lösung über Celite filtriert, mit Methanol nachgewaschen und das Lösungsmittel entfernt. Als Rohprodukt wurde ein farbloses Öl (15 mg, 0.048 mmol, 88%, *dv* = 85:15) erhalten, welches bereits von hoher Reinheit war. Um eine analytisch reine Probe zu erhalten, wurde das Rohprodukt über Säulenchromatographie (Petrolether:Ethylacetat = 1:3, Flash Kieselgel) aufgereinigt und das Produkt **215** als farbloses Öl (9 mg, 0.029 mmol, 53%, *dv* = 92:8) erhalten.

$R_f = 0.3$ (Petrolether:Ethylacetat = 1:5, Vanillin/Schwefelsäure).- $[\alpha]_D^{RT} = + 31.5$ ($c = 0.45$, CHCl₃).- **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.21$ (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, 9-CH₃, Nebendiast.: 1.07), 1.25 (s, 3H), 6-CH₃), 1.72 (s, 1H, OH), 1.81 (dd, $J = 5.7, 15.2$ Hz, 1H, 5-H_A), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.27 (dd, $J = 5.6, 15.2$ Hz, 1H, 5-H_B), 2.34-2.52 (m, 5H, 3-H_A, 9a-H, 9-H, 7-H_A, 7-H_B), 2.64-2.77 (m, 2H, 3-H_B, 6a-H), 3.05 (ddd, $J = 10.2, 10.2, 20.4$ Hz, 1H, 3a-H), 4.15 (dd, $J = 10.4, 10.4$ Hz, 1H, 9b-H, Nebendiast.: 4.31), 4.98-5.05 (m, 1H, 4-H).- **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.9$ (+, 9-CH₃), 21.1 (+, OAc), 29.7 (+, 6-CH₃), 35.3 (-, 3-C), 39.4 (-, 7-C), 44.0 (-, 5-C), 44.9 (+, 3a-C), 45.5(+, 6a-C), 48.1 (+, 9-C), 50.4 (+, 9a-C), 72.7 (C_q, 6-C), 72.9 (+, 4-C), 81.6 (+, 9b-C), 170.0 (C_q, OAc), 174.3 (C_q, 2-C), 218.2 (C_q, 8-C).- **IR** (pur): $\tilde{\nu} = 3489, 2969, 232, 1777, 1732, 1373, 1234, 1176, 1035, 990, 752$ cm⁻¹.- **LRMS/ESI(+)** m/z : 352.0 [MH⁺+CH₃CN], 621.2 [2M+H⁺], 638 [2M+NH₄⁺].- **HRMS/ESI(+)** m/z : 311.1488 [M+H⁺] berechnet für [C₁₆H₂₃O₆]⁺ = 311.1489.

Hinweis: Die ¹³C-NMR-Signale bei $\delta = 29.7$ ppm und $\delta = 44.0$ ppm erscheinen als breites bzw. kleines Signal. Dies ist auf die konformative Flexibilität des 7-Ringes zurückzuführen. Siehe hierzu Ref. [195] und Ref. [192]

(3a*S*,6*R*,6a*R*,9*S*,9a*R*,9b*S*)-6-hydroxy-6,9-dimethyloctahydroazuleno[4,5-*b*]furan-2,8(3*H*,9b*H*)-dion (216)



Das Enon **195** (10 mg, 0.04 mmol, 1 Äquiv.) wurde in einem Schlenkkolben unter N₂-Atmosphäre in Methanol (2 ml) gelöst und mit Palladium/Aktivkohle (4 mg, 0.004 mmol, 0.1 Äquiv., 10% Pd auf C) versetzt. Anschließend wurde die N₂-Atmosphäre durch eine Wasserstoffatmosphäre verdrängt und noch ein Ballon gefüllt mit Wasserstoff aufgesetzt (1 atm H₂). Nach beendeter Reaktion (2 h) wurde die Reaktionsmischung über Celite filtriert und mit Methanol nachgewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man einen weißen Feststoff (9 mg, 0.036 mmol, 90%, *dv* = 90:10 aus ¹H-NMR) als Produkt **216** von hoher Reinheit. Um eine analytisch reine Probe zu erhalten, wurde das Produkt per Säulenchromatographie (Dichlormethan:Methanol = 95:5) aufgereinigt, wodurch das Produkt **216** (7 mg, 0.0277 mmol, 69%, *dv* = >96:4) als weißer Feststoff erhalten wurde.

R_f = 0.3 (Ethylacetat, Vanillin/Schwefelsäure).- Smp. = 176-178 °C (Zersetzung).- $[\alpha]_D^{RT} = +90.4$ (*c* = 0.25, MeOH) .- **¹H-NMR** (600 MHz, CD₃CN): δ = 1.04 (s, 3H, 6-CH₃), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 9-CH₃), 1.38-1.45 (m, 1H, 4-H_A), 1.56-1.63 (m, 1H, 5-H_A), 1.82-1.88 (m, 1H, 5-H_B), 1.94-1.97 (m, 1H, 4-H_B), 2.21-2.33 (m, 4H, 3-H_A, 7-H_A, 9a-H, 9-H), 2.44-2.67 (m, 5H, 3-H_B, 3a-H, 6a-H, 7-H_B, OH), 4.25-4.29 (m, 1H, 9b-H, Nebendiast.: 4.01-4.09).- **¹³C-NMR** (151 MHz, CD₃CN): δ = 15.5 (+, 9-CH₃), 25.4 (+, 6-CH₃), 28.1 (-, 4-C), 37.0 (-, 3-C), 40.4 (-, 7-C), 41.7 (+, 3a-C), 43.3 (-, 5-C), 46.21 (+, 6a-C, Nebendiast.: 46.18), 49.0 (+, 9-C), 50.9 (+, 9a-C), 74.3 (C_q, 6-C, Nebendiast.: 74.2), 89.5 (+, 9b-C), 176.9 (C_q, 2-C), 220.5 (C_q, 8-C).- **IR** (pur): $\tilde{\nu}$ = 3442, 2929, 2362, 2336, 1760, 1722, 1455, 1386, 1222, 1100, 976, 935, 897, 851, 633.- **LRMS/ESI(+)** *m/z*: 505.1 [2M+H⁺], 522.2 [2M + NH₄⁺]- **HRMS/ESI(+)** *m/z*: 253.1437 [M+H⁺] berechnet für [C₁₄H₂₁O₄⁺] = 253.1434.

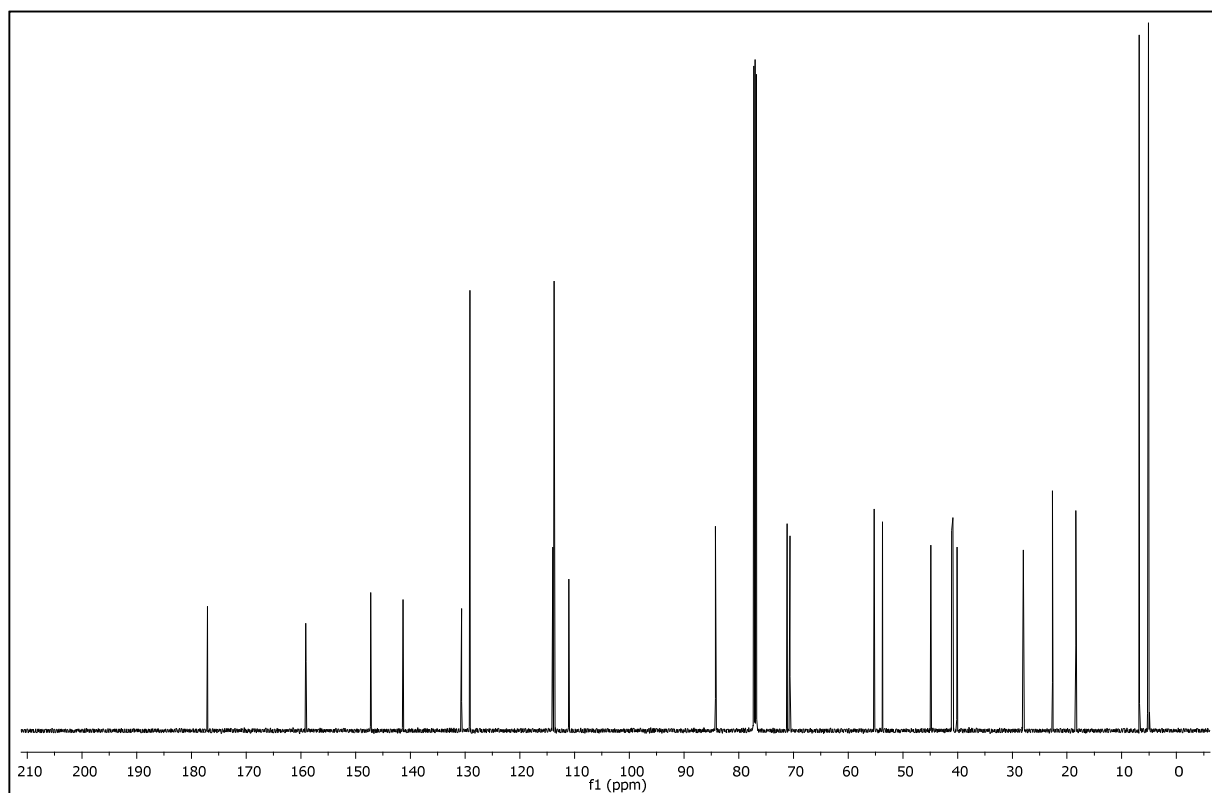
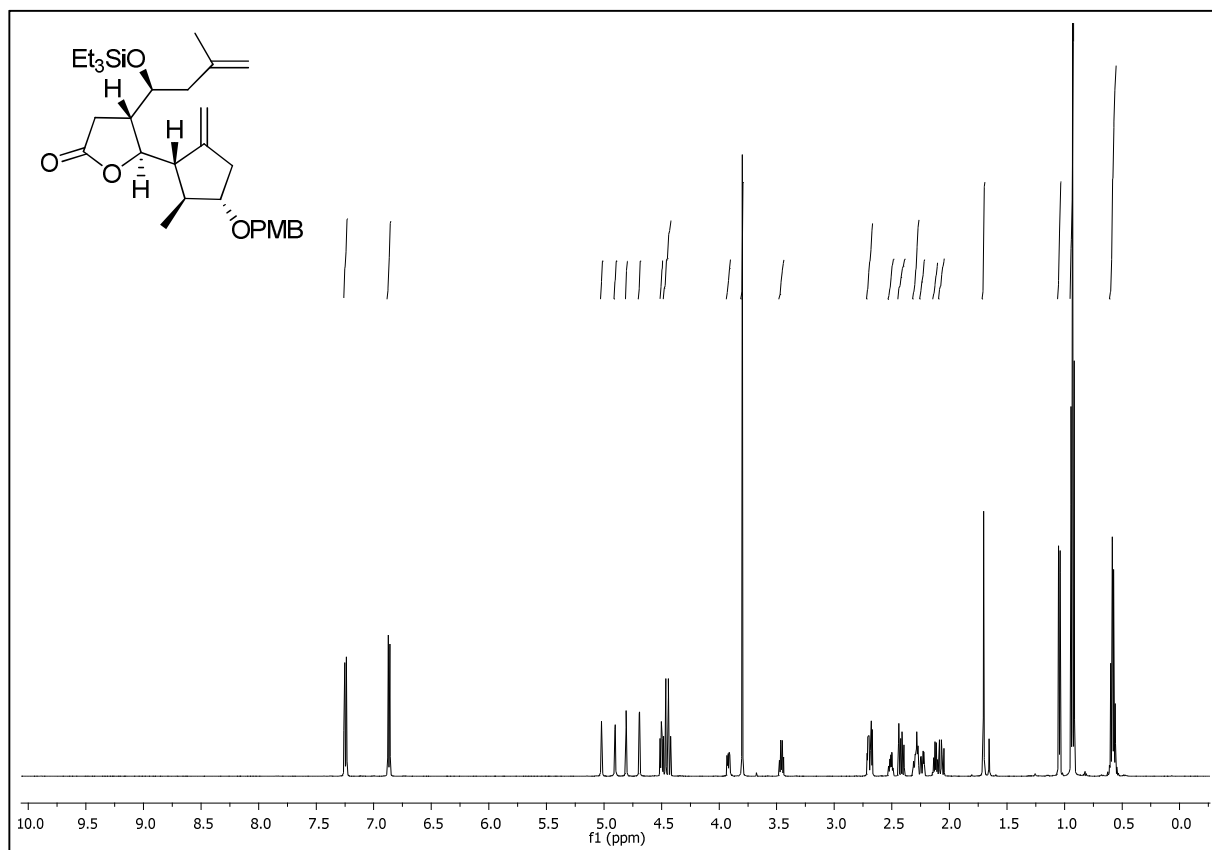
5 Spektrenanhang

Obere Abbildung: ^1H -NMR-Spektrum

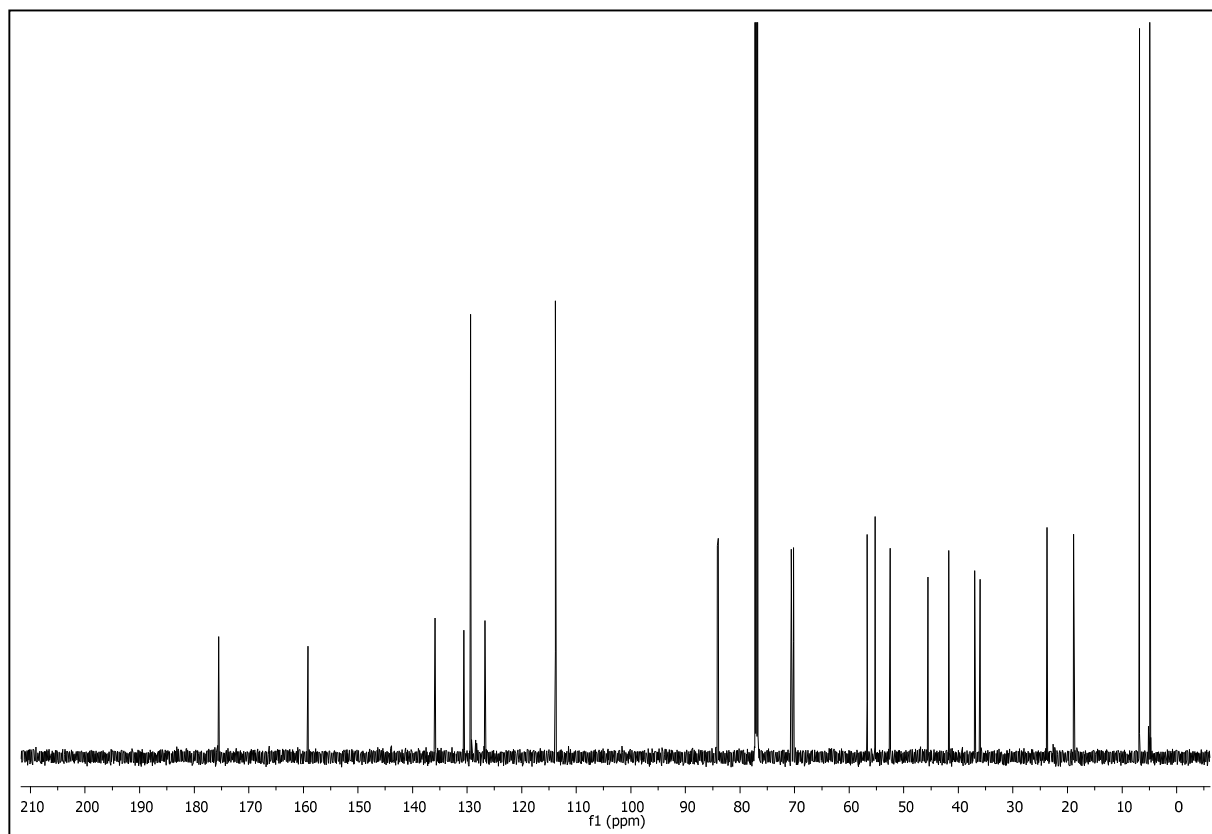
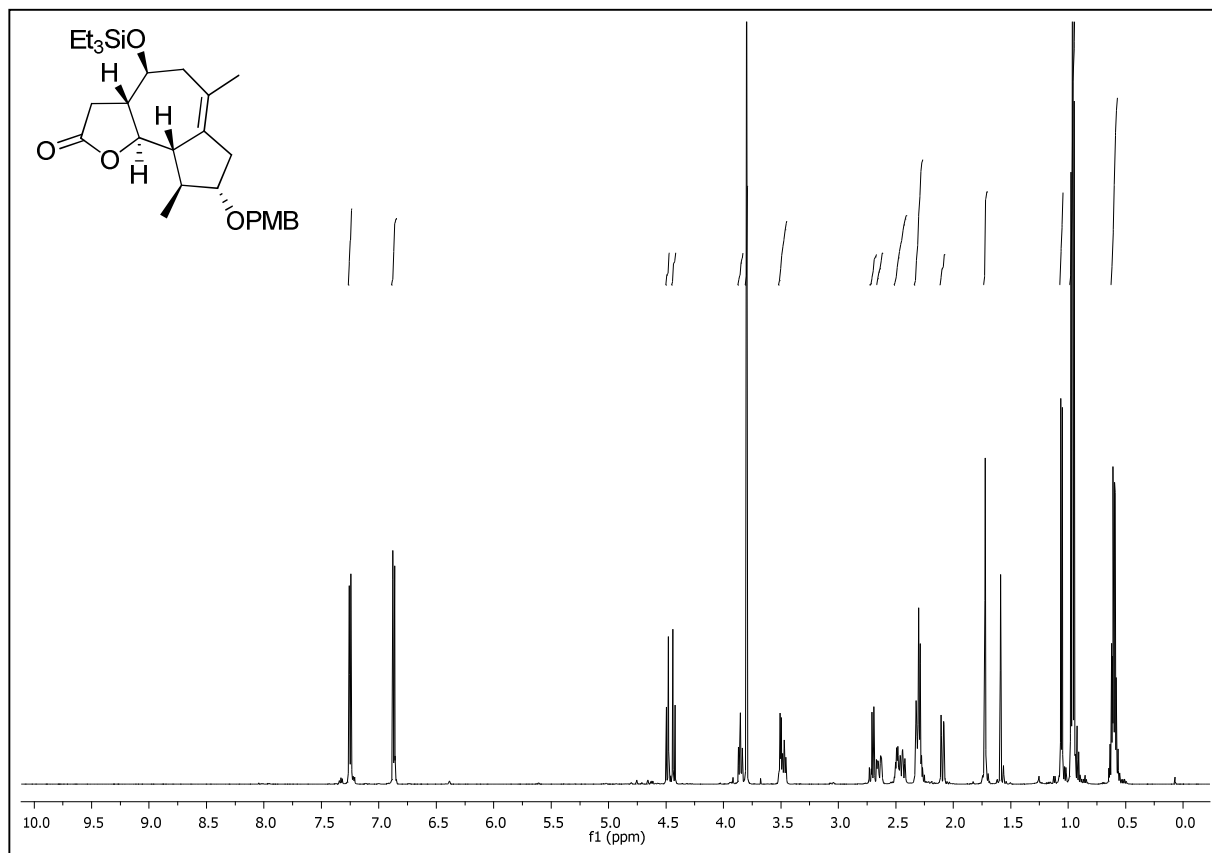
Untere Abbildung: ^{13}C -NMR-Spektrum

(4*S*,5*R*)-5-((1'*S*,2'*S*,3'*S*)-3'-(4-methoxybenzyloxy)-2'-methyl-5'-methylenecyclopentyl)-4-((*S*)-3''-methyl-1''-(triethylsilyloxy)but-3''-enyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (126)

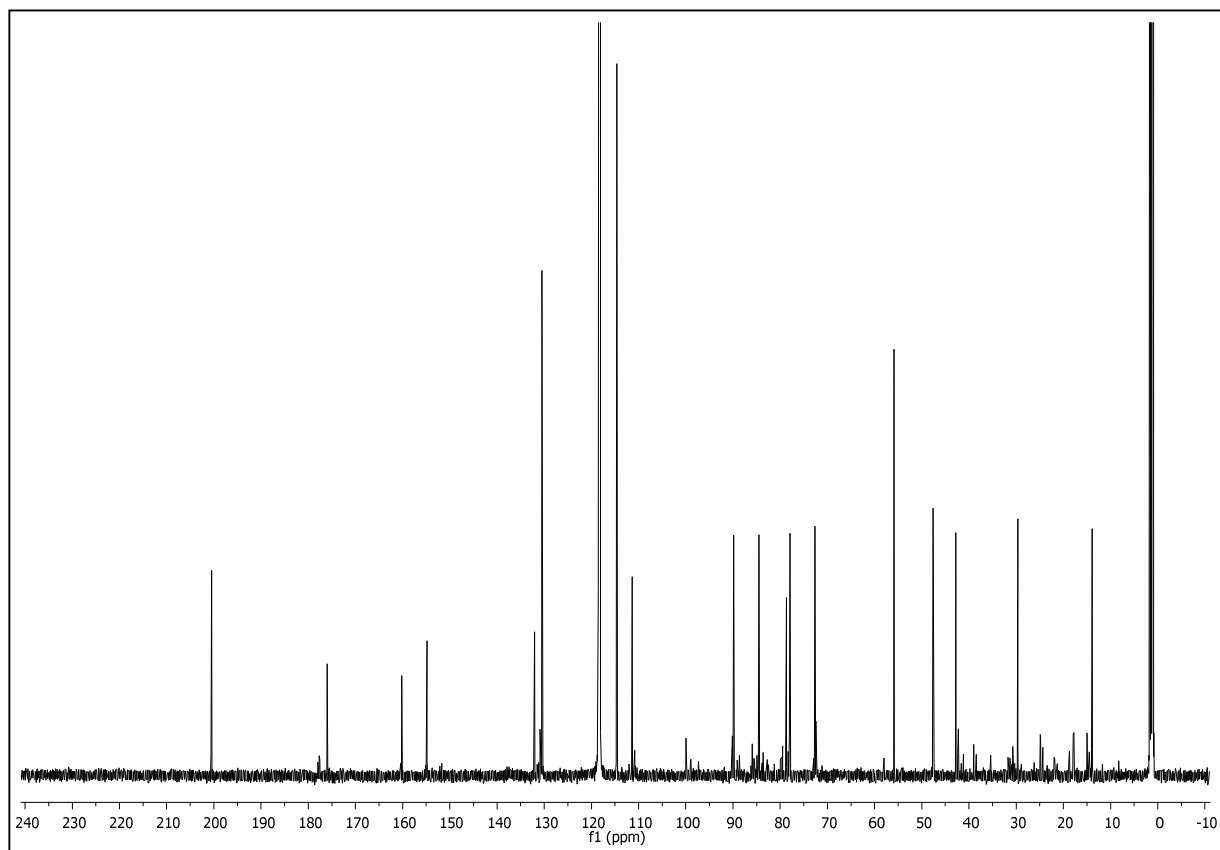
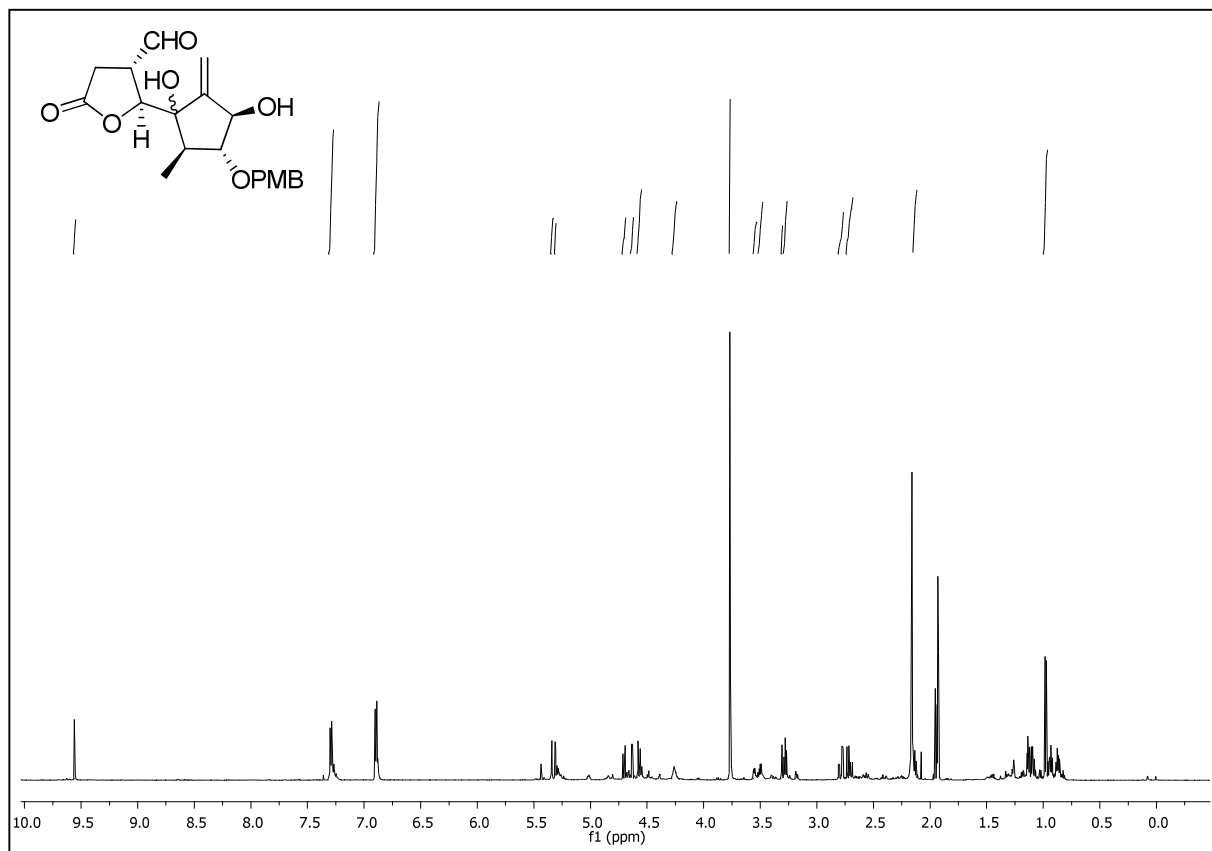
(Hauptdiastereomer)



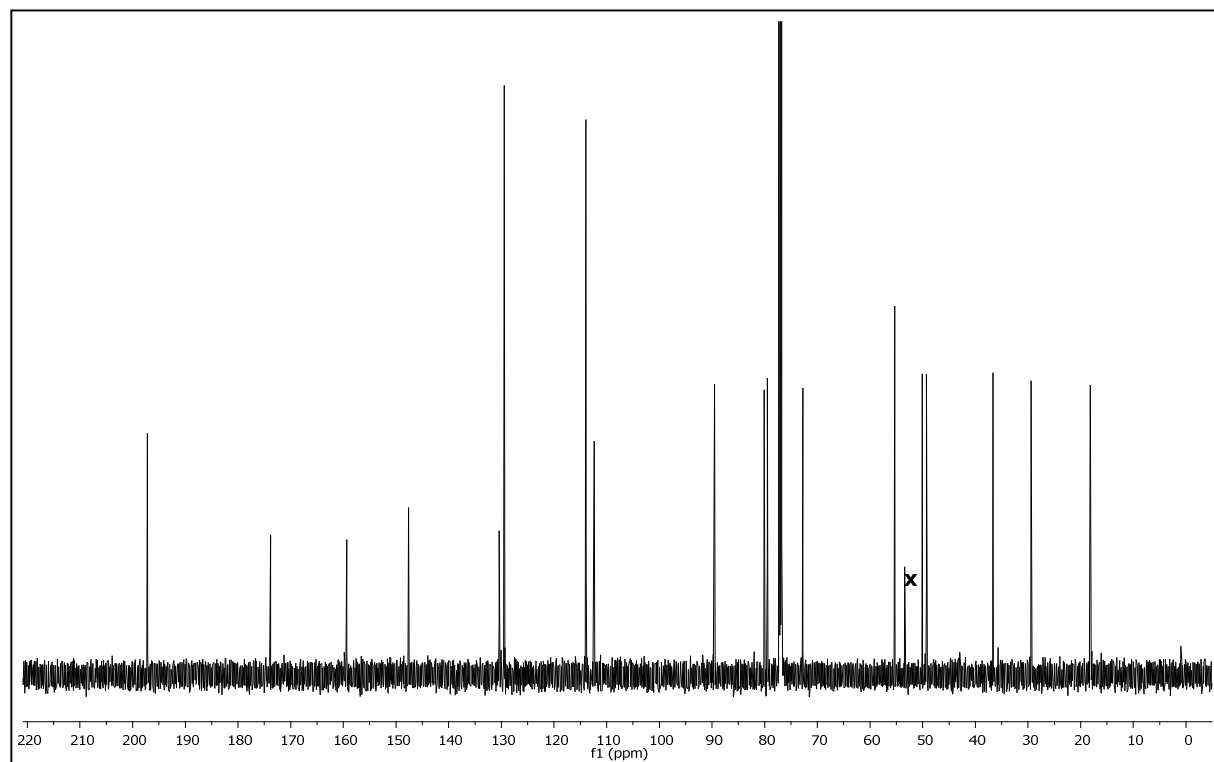
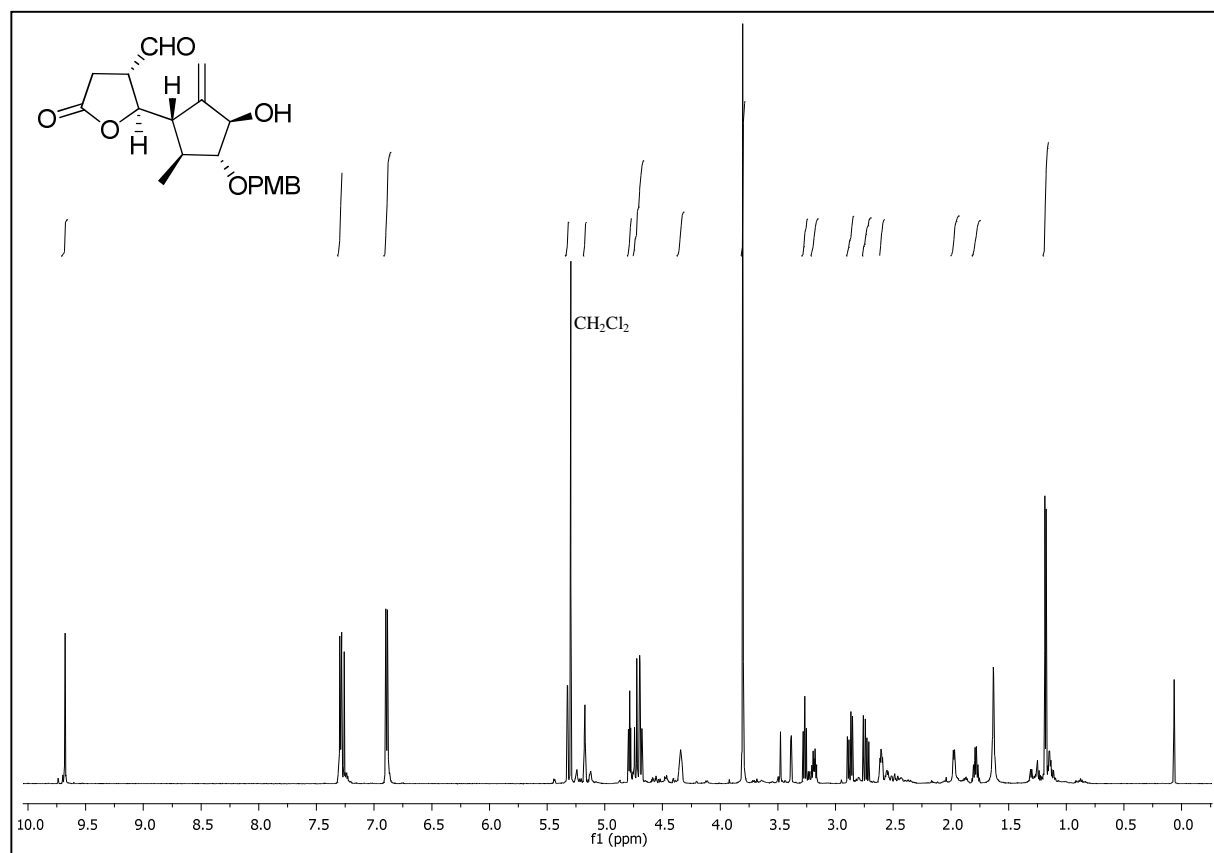
(3a*S*,4*S*,8*S*,9*S*,9a*S*,9b*R*)-8-(4-methoxybenzyloxy)-6,9-dimethyl-4-(triethylsilyloxy)-3,3a,4,5,7,8,9,9a-octahydroazuleno[4,5-*b*]furan-2(9b*H*)-on (127)

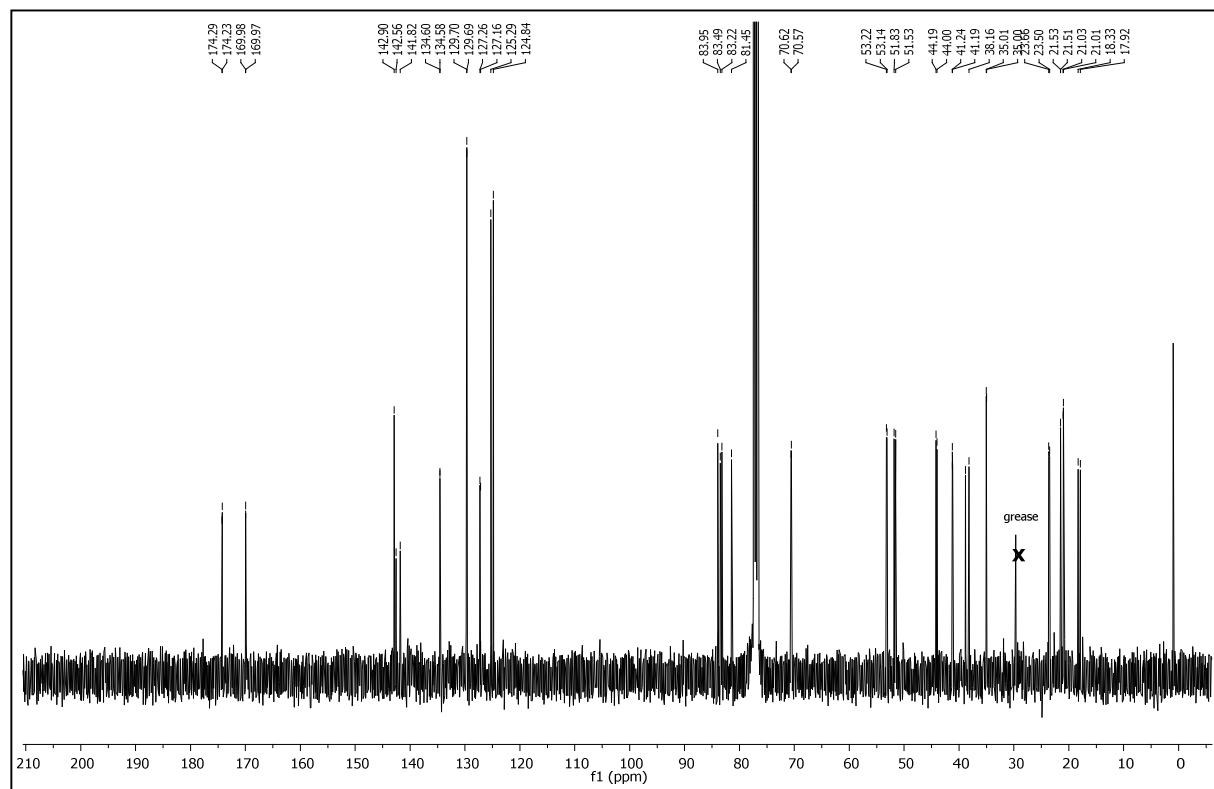


(2*S*,3*S*)-2-((4'*R*,3'*R*,2'*R*)-1',4'-dihydroxy-3'-(4-methoxybenzyloxy)-2'-methyl-5'-methylencyclopentyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-carbaldehyd (130) (CD₃CN)

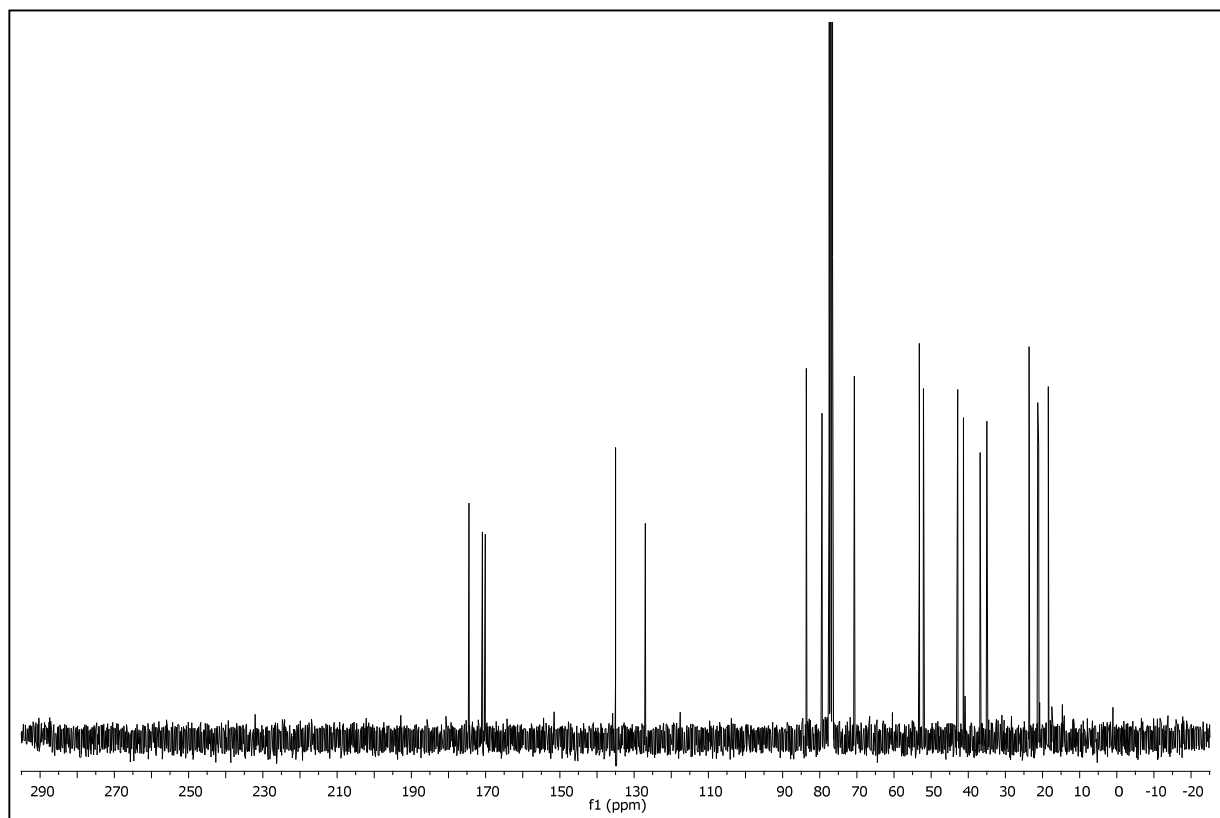
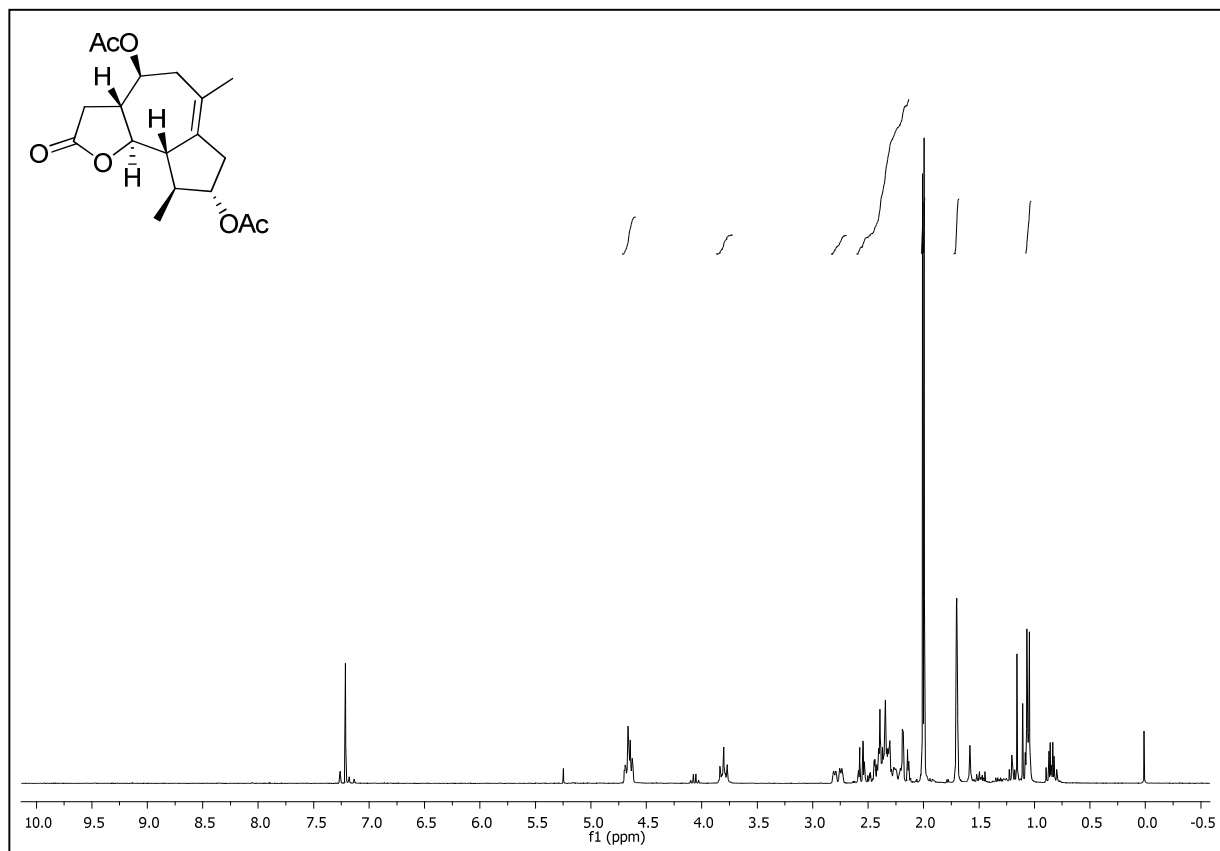


(2*R*,3*S*)-2-((1'*S*,2'*S*,3'*R*,4'*R*)-4'-hydroxy-3'-(4-methoxybenzyloxy)-2'-methyl-5'-methylenecyclopentyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-carbaldehyd (132)

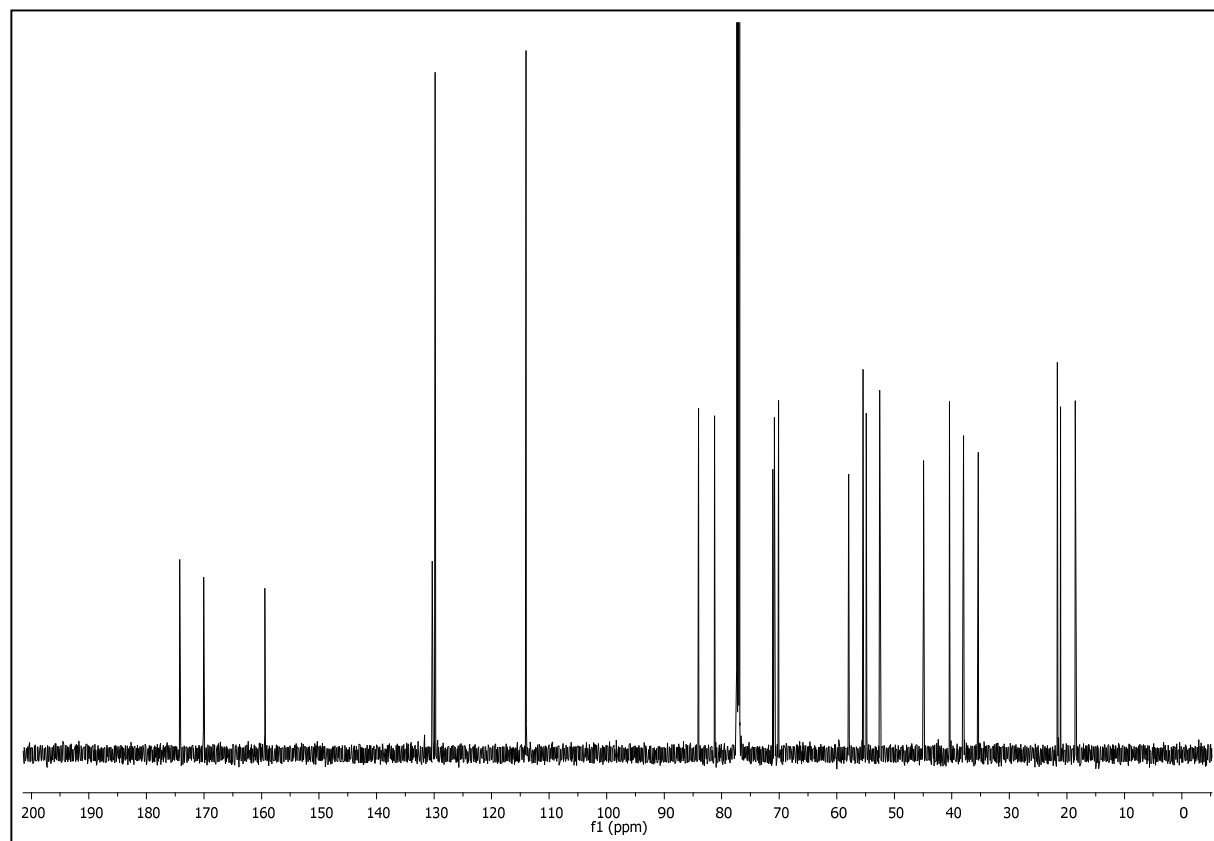
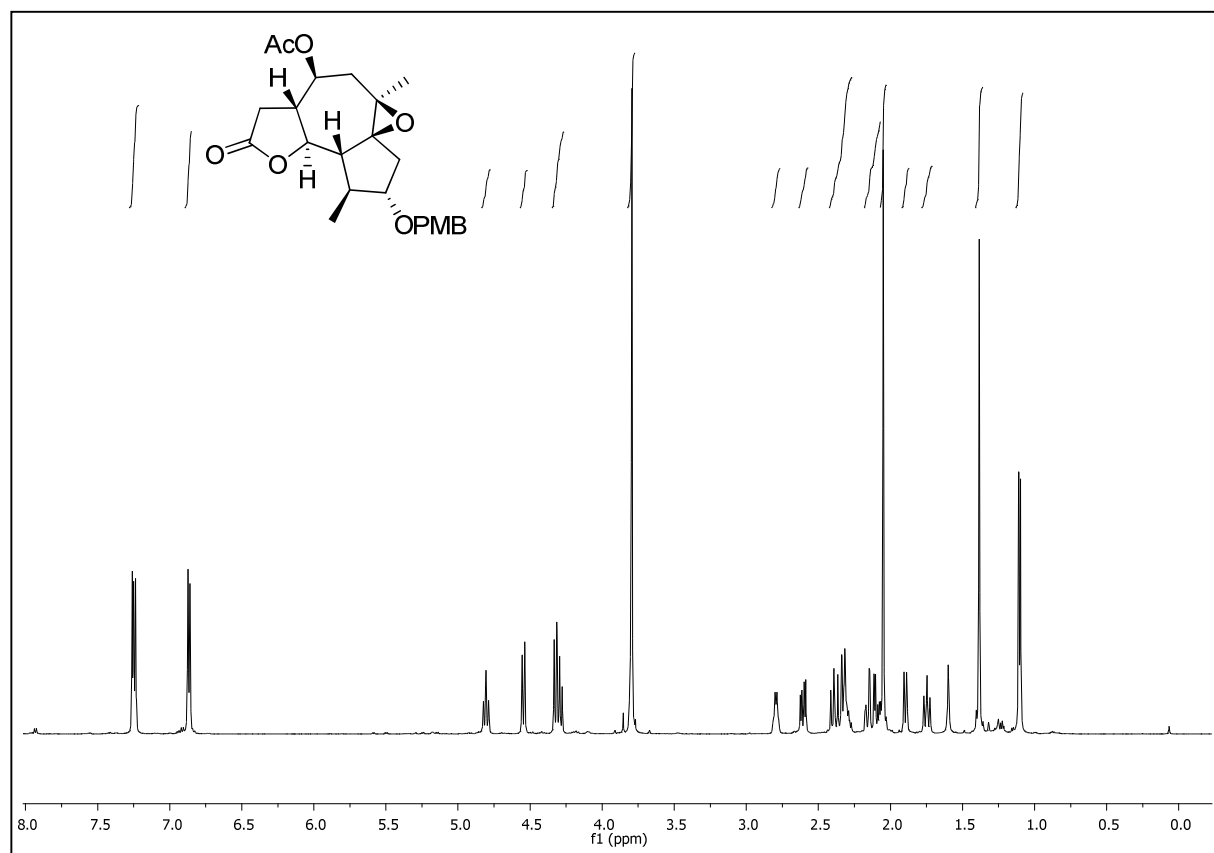


[illegible]

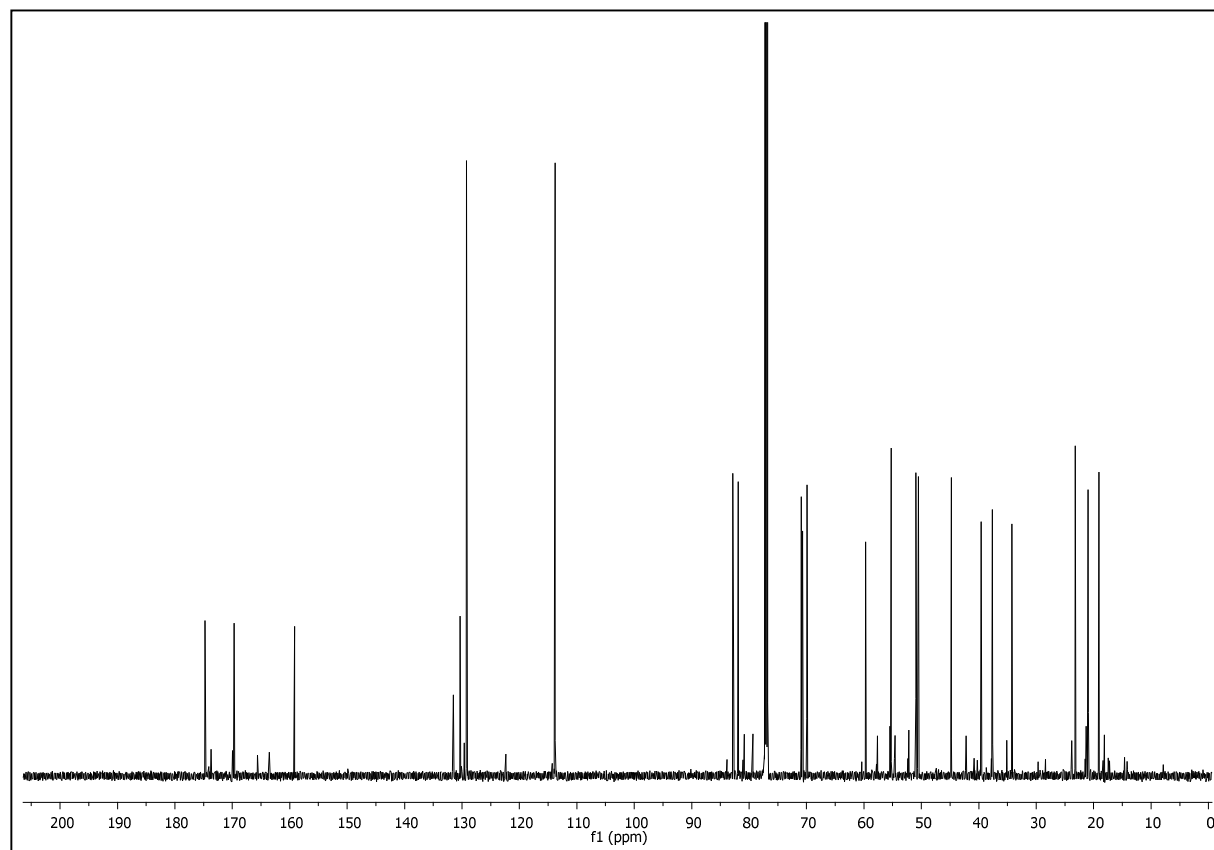
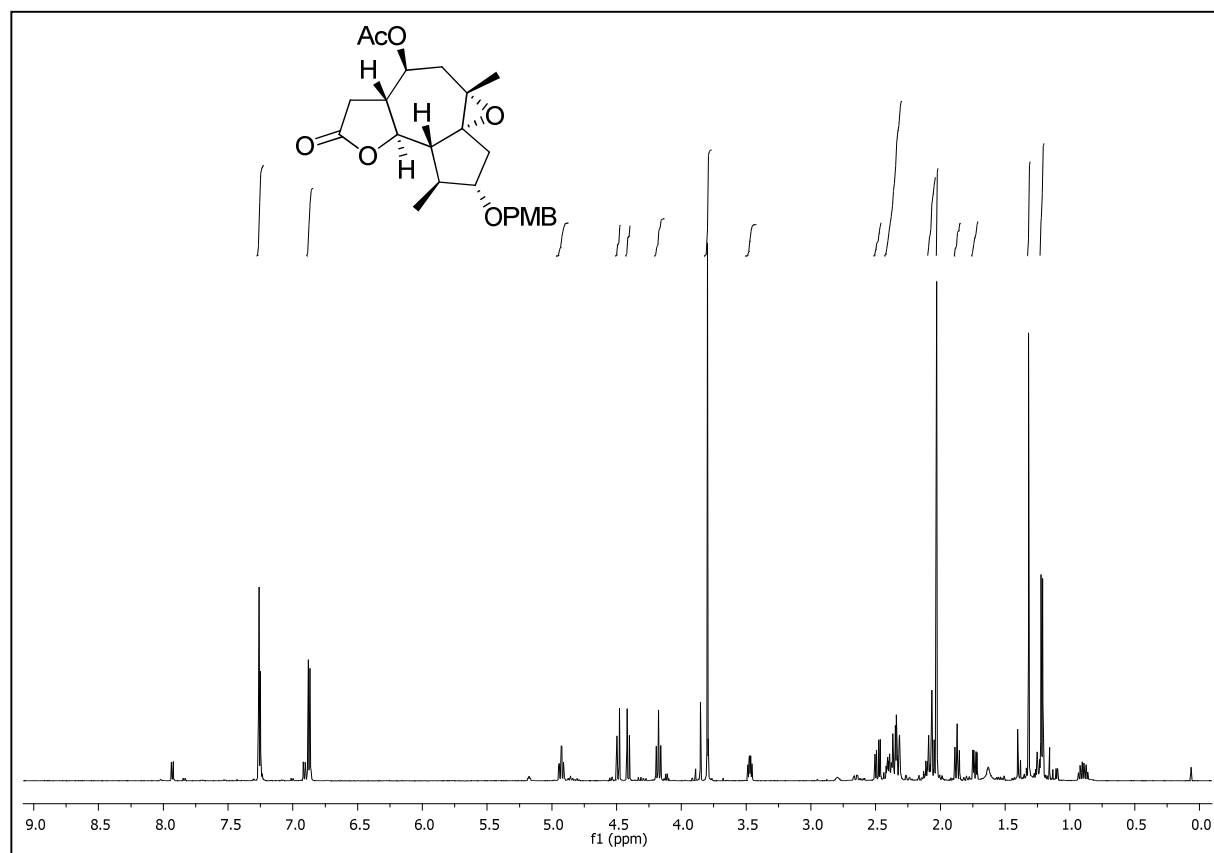
**(3a*R*,4*S*,8*S*,9*S*,9a*S*,9b*R*)-6,9-dimethyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydroazuleno
[4,5-*b*]furan-4,8-diyl diacetat (156)**

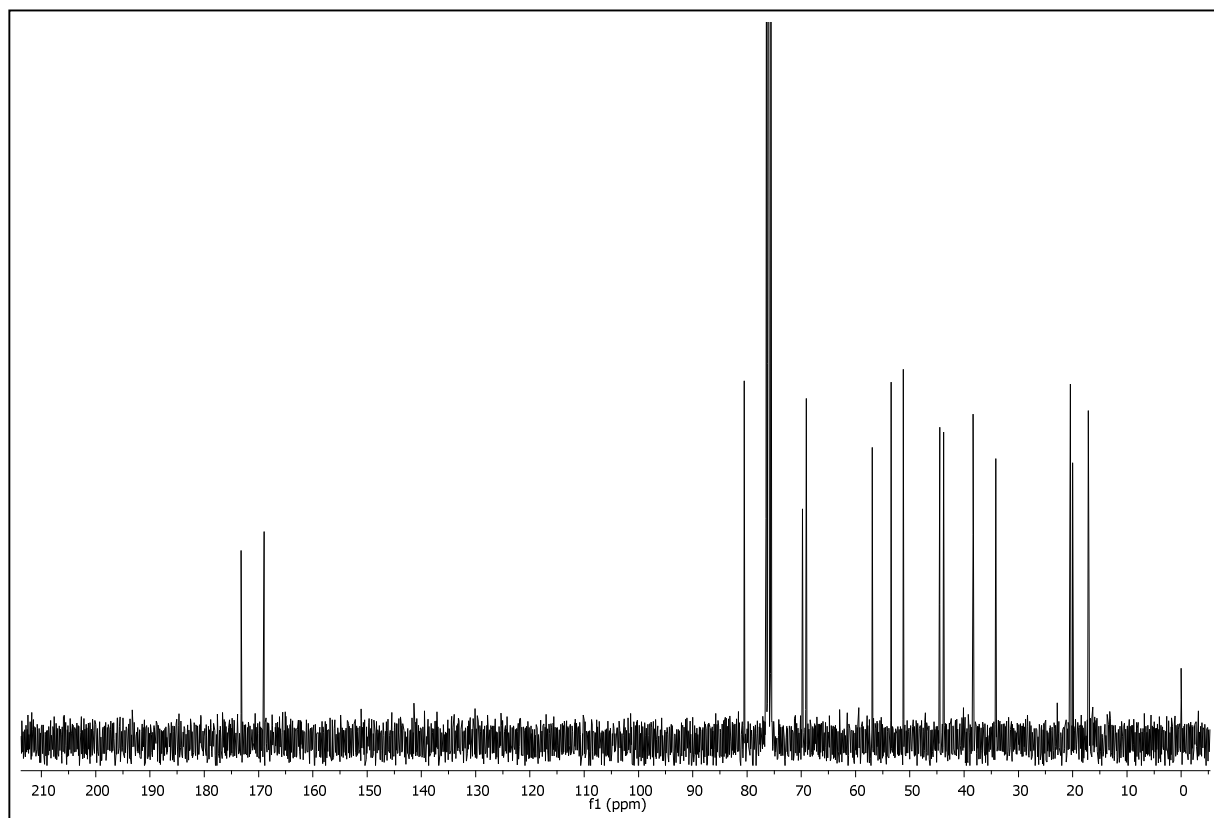


(3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*,8*S*,9a*S*,9b*R*)-8-(4-methoxybenzyloxy)--6,9-dimethyl-6,6a-epoxy-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9, 9a,9b-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-4-yl acetat (174)

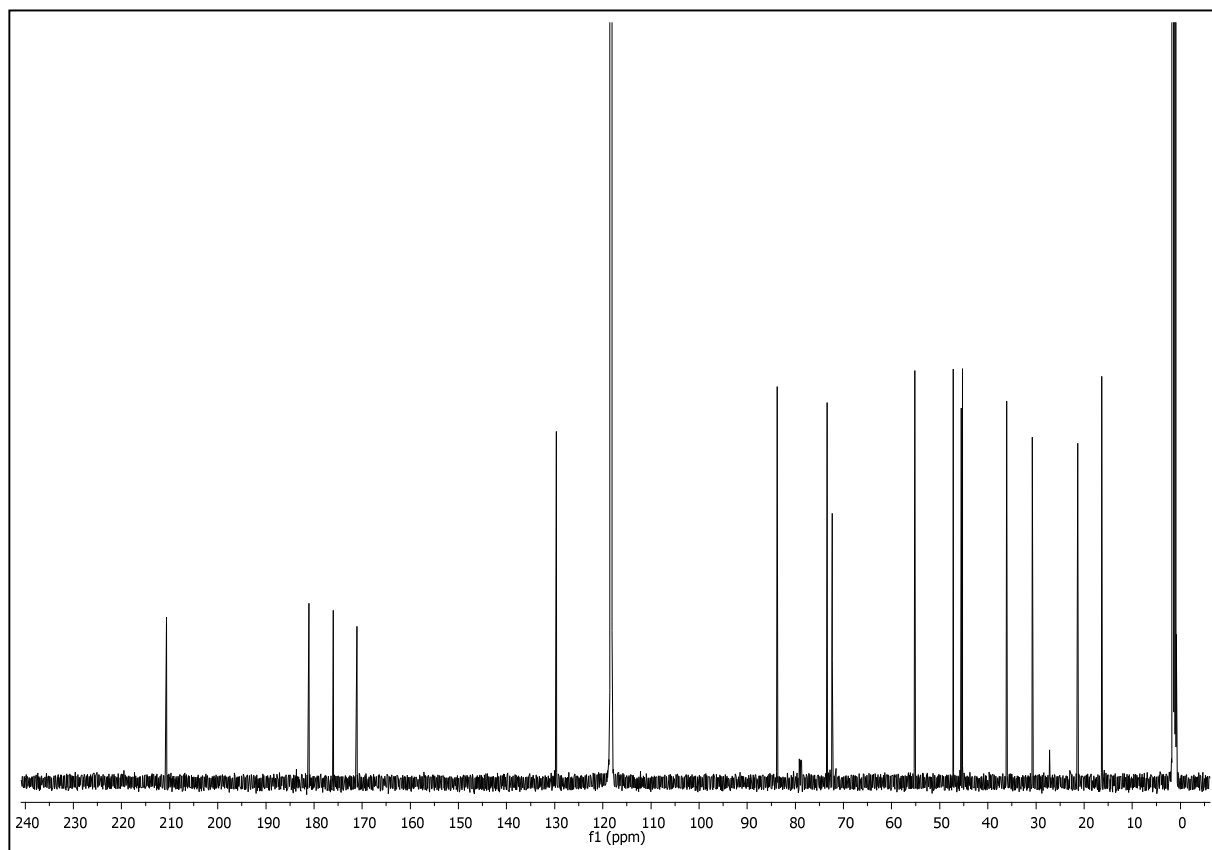
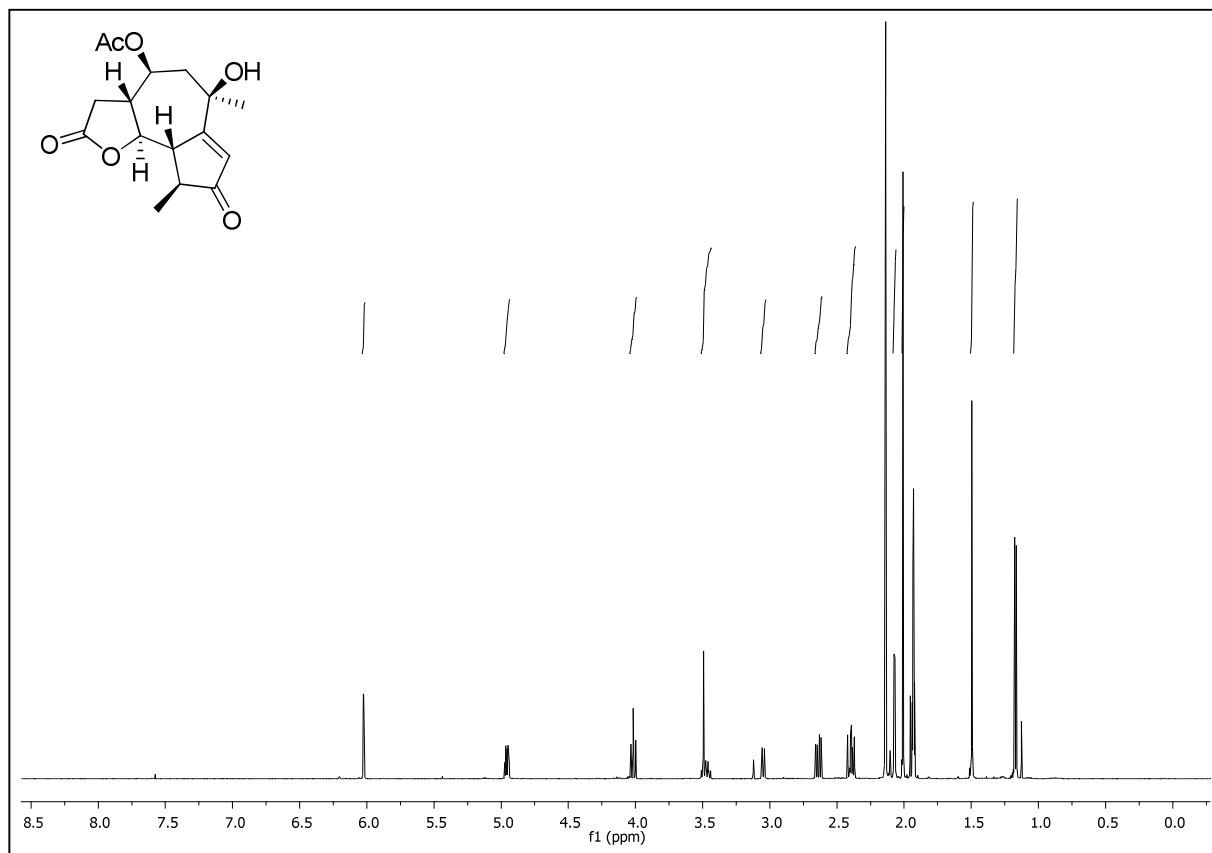


(3aR,4S,6S,6aR,8S,9aS,9bR)-8-(4-methoxybenzyloxy)--6,9-dimethyl-6,6a-epoxy-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9, 9a,9b-decahydroazuleno[4,5-b]furan-4-yl acetat (*diast-174*)

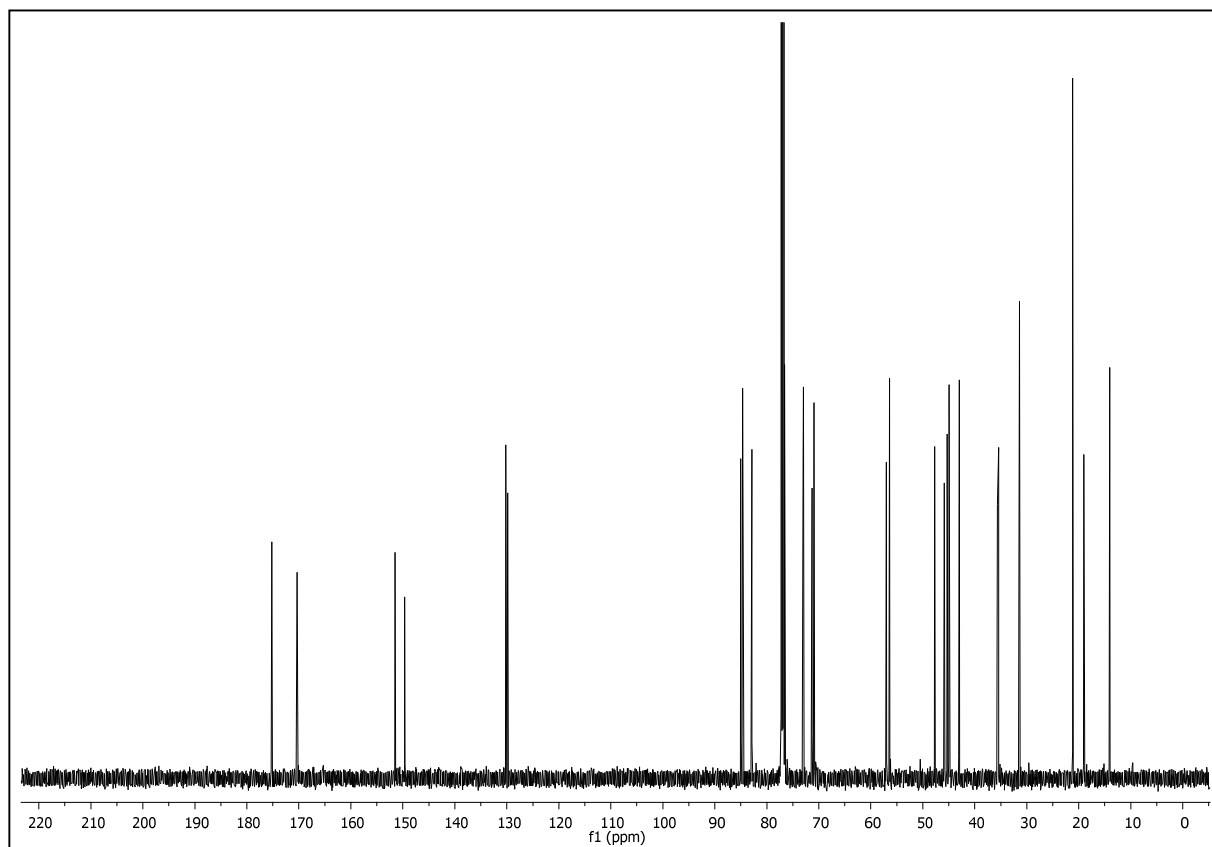
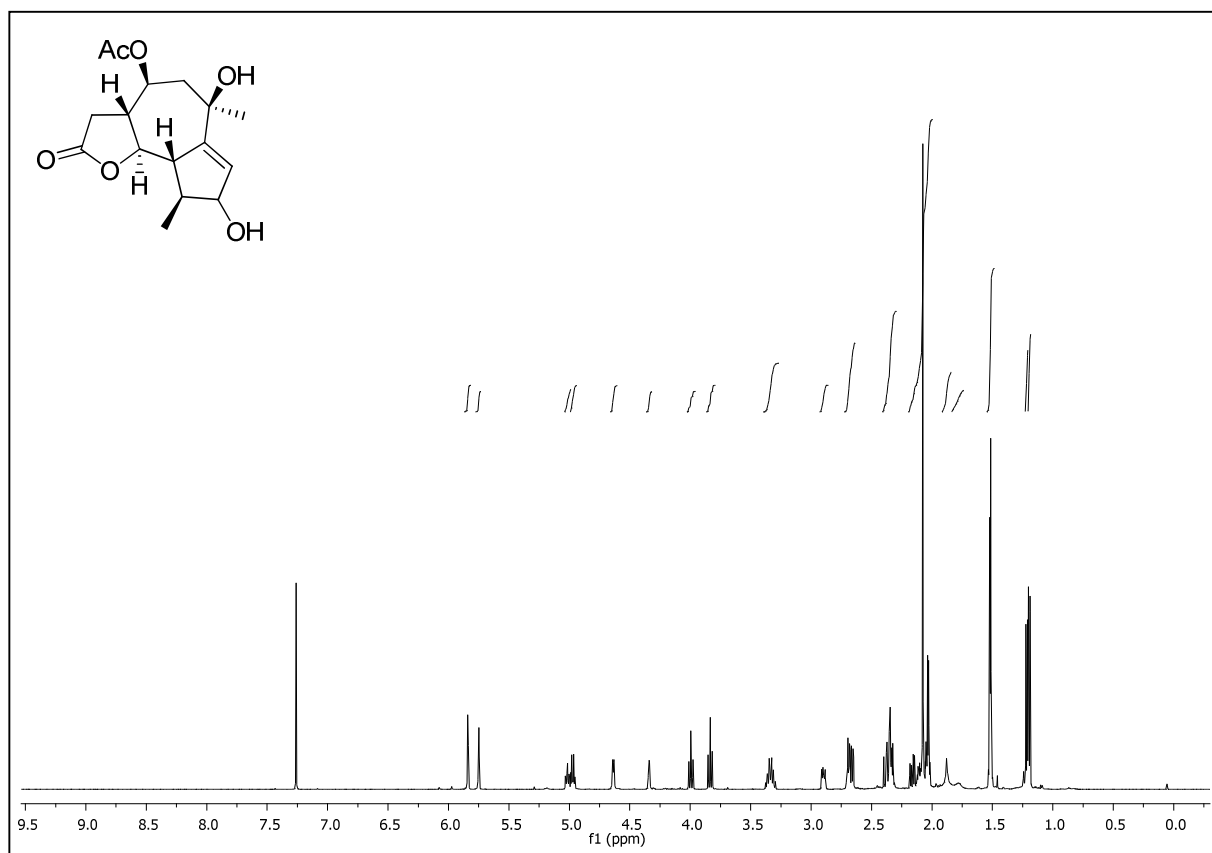


[illegible]

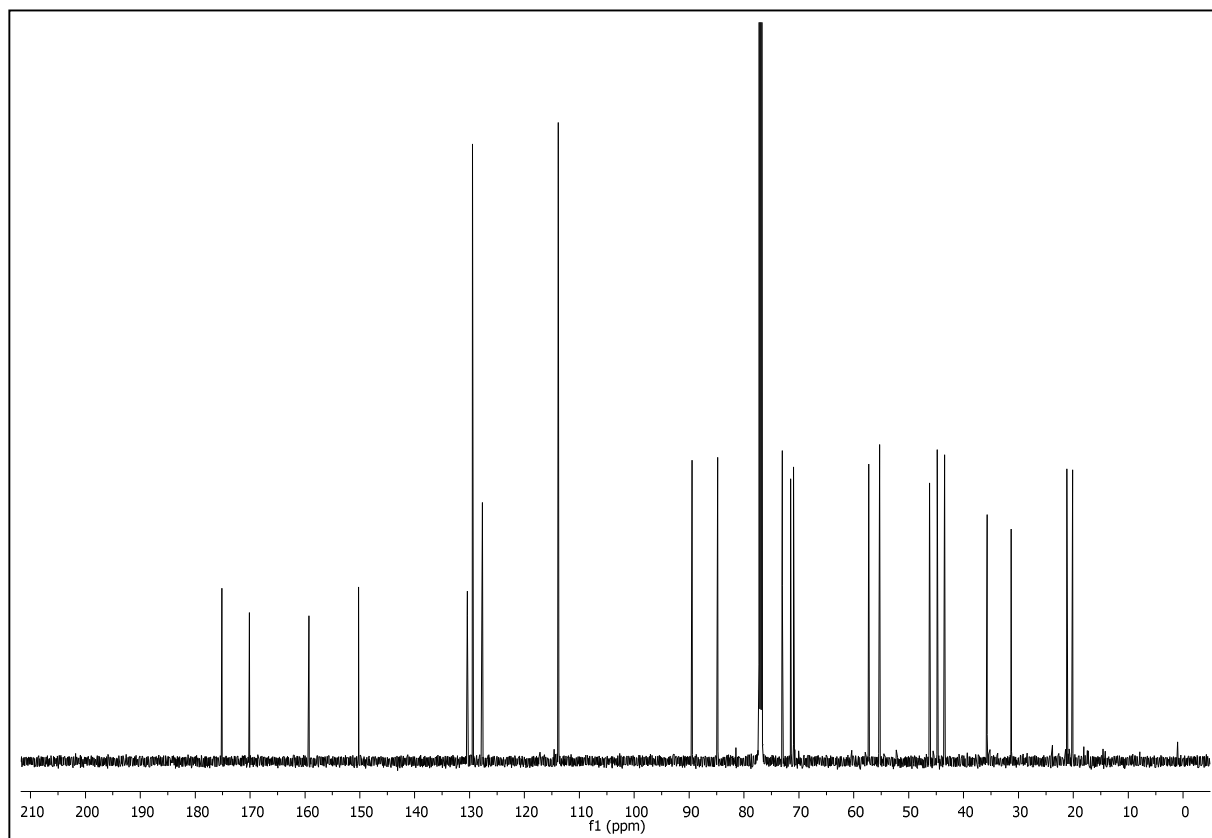
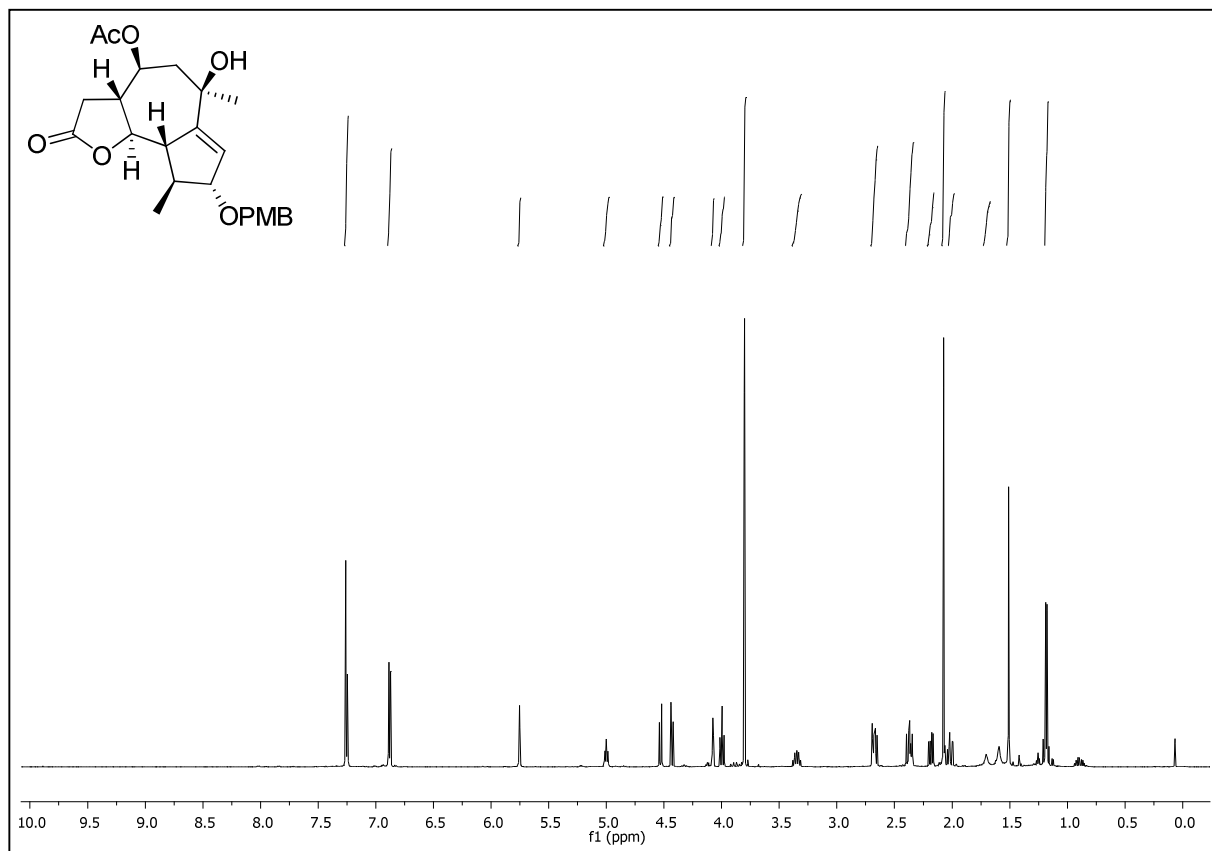
(3a*R*,4*S*,6*R*,9*S*,9a*S*,9b*R*)-6-hydroxy-6,9-dimethyl-2,8-dioxo-2,3,3a,4,5,6,8,9,9a,9b-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-4-yl acetat (172) (CD₃CN)



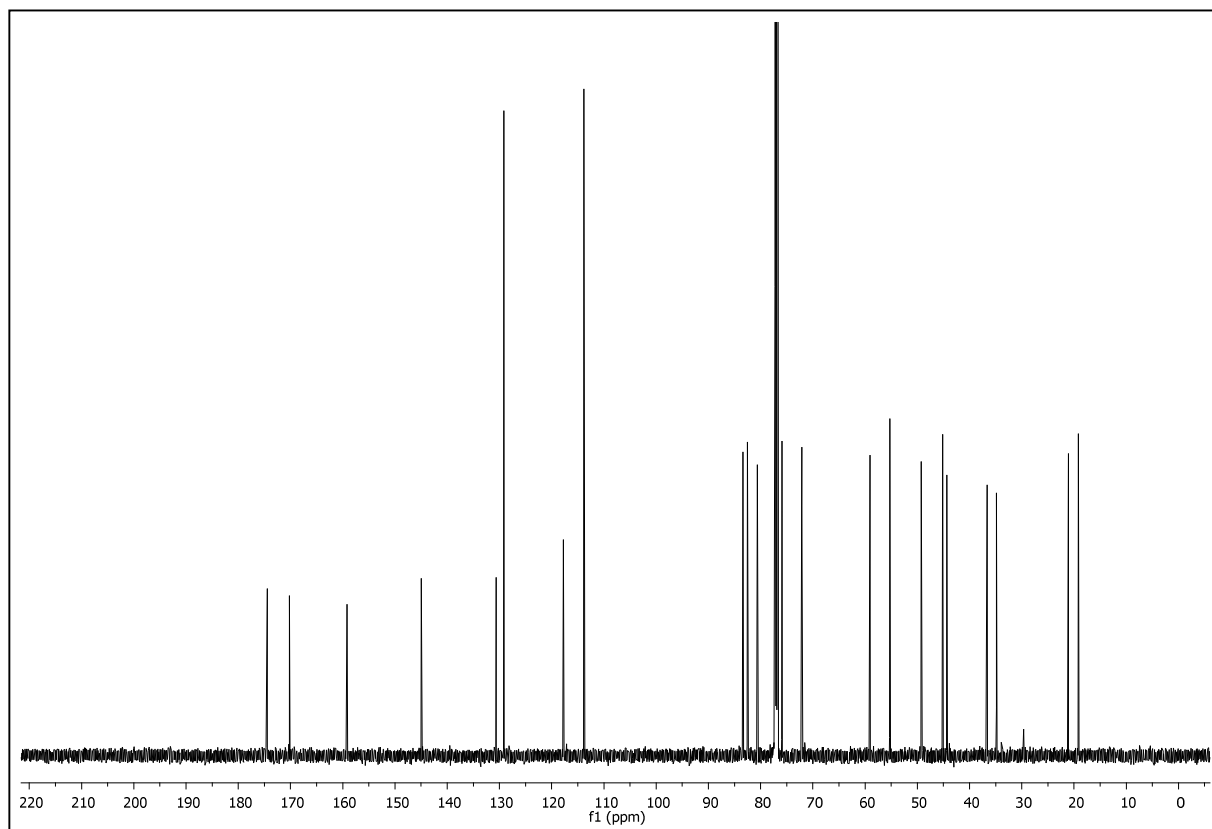
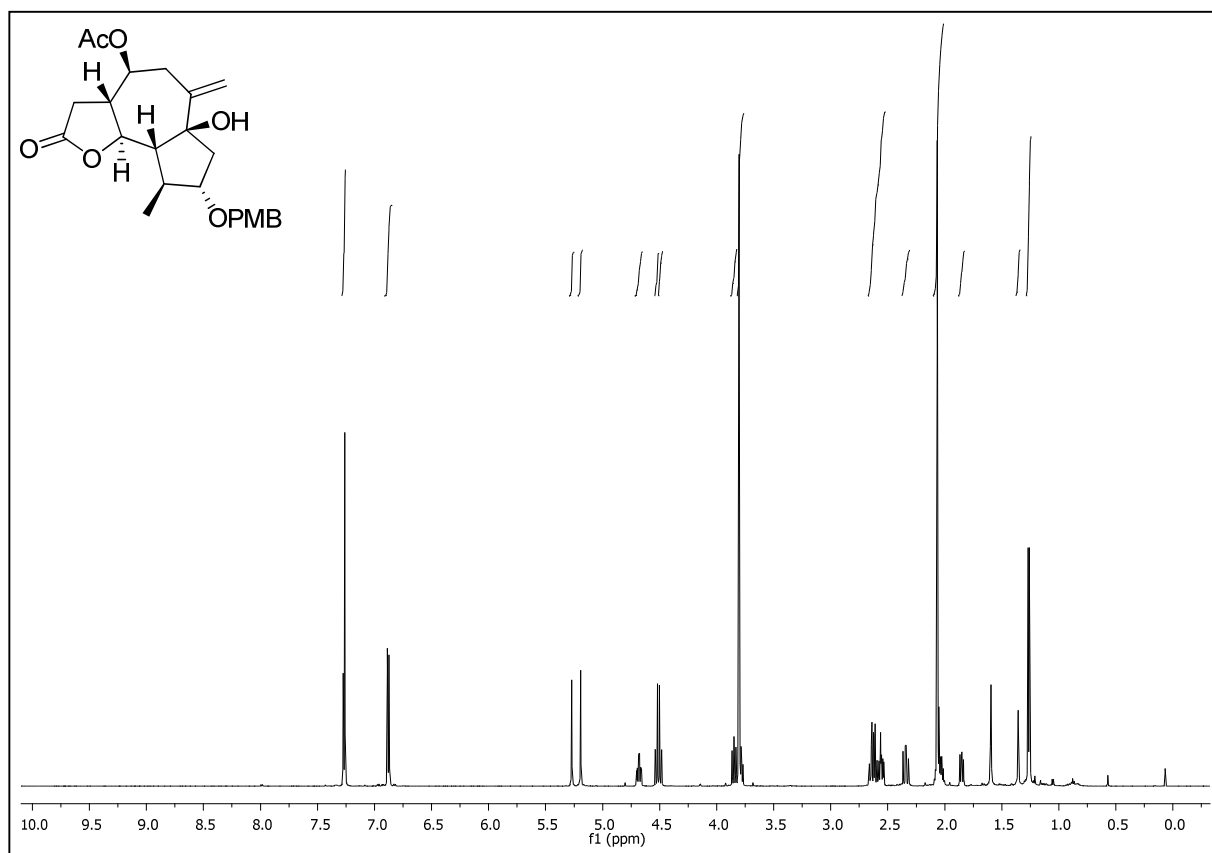
(3a*R*,4*S*,6*R*,9*S*,9a*S*,9b*R*)-6,8-dihydroxy-6,9-dimethyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,6,8,9,9a,9b-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-4-yl acetat (177) (*dv* = 57:43)



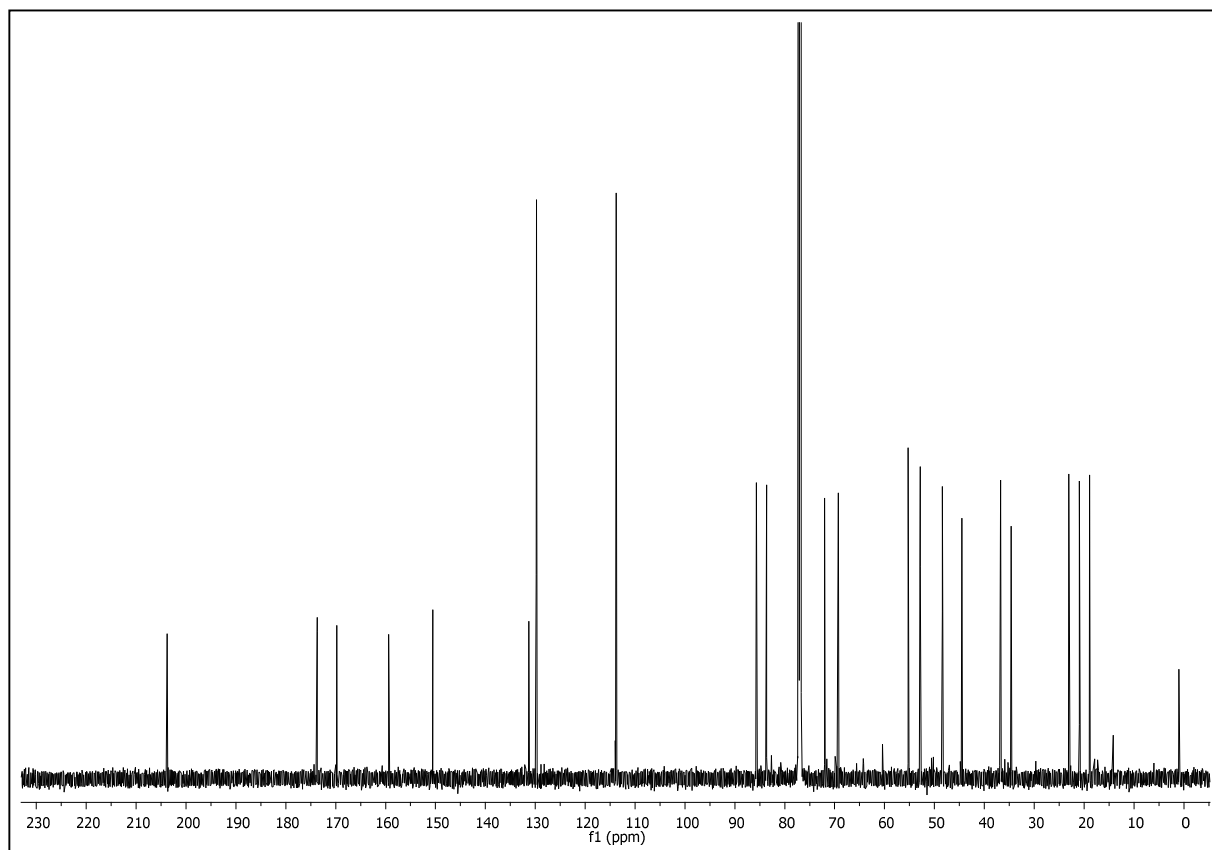
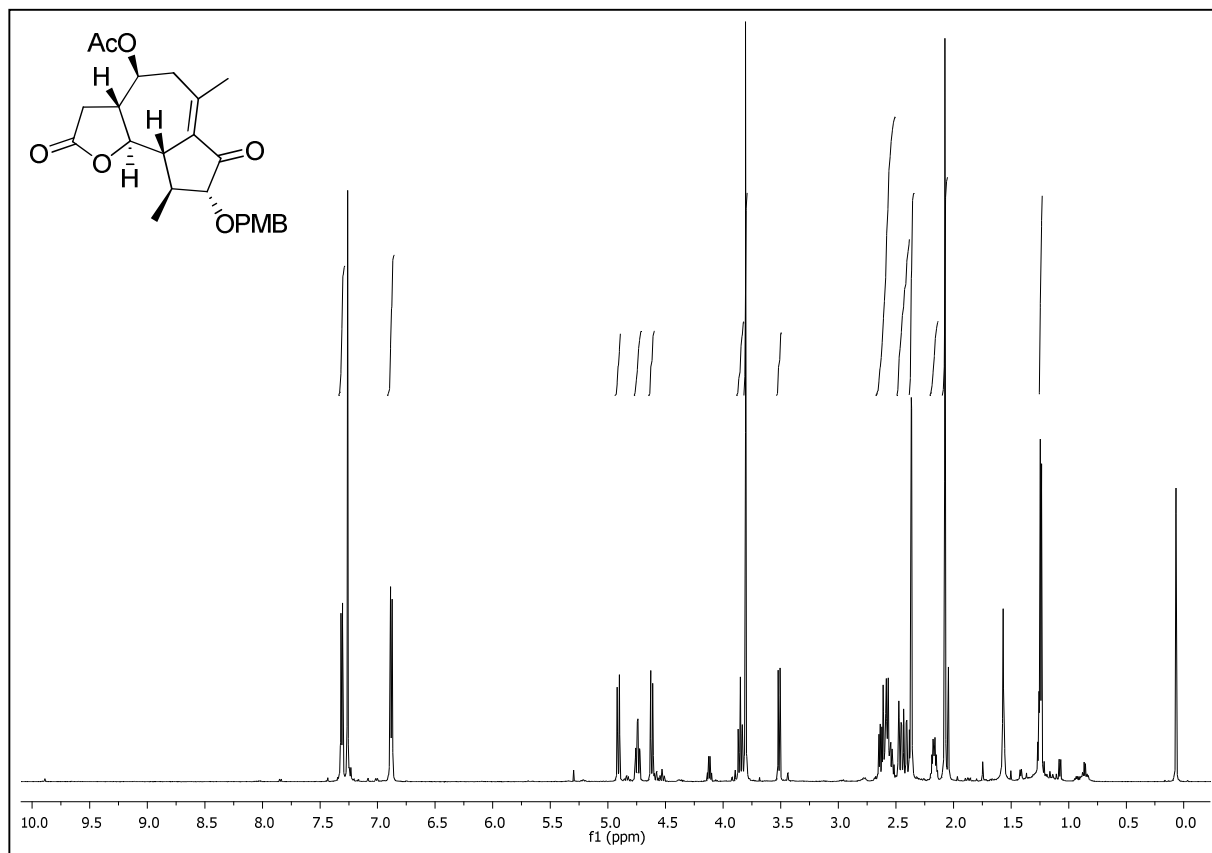
(3a*R*,4*S*,6*R*,8*R*,9*S*,9a*S*,9b*R*)-6-hydroxy-8-(4-methoxybenzyloxy)-6,9-dimethyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,6,8,9,9a,9b-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-4-yl acetat (179)



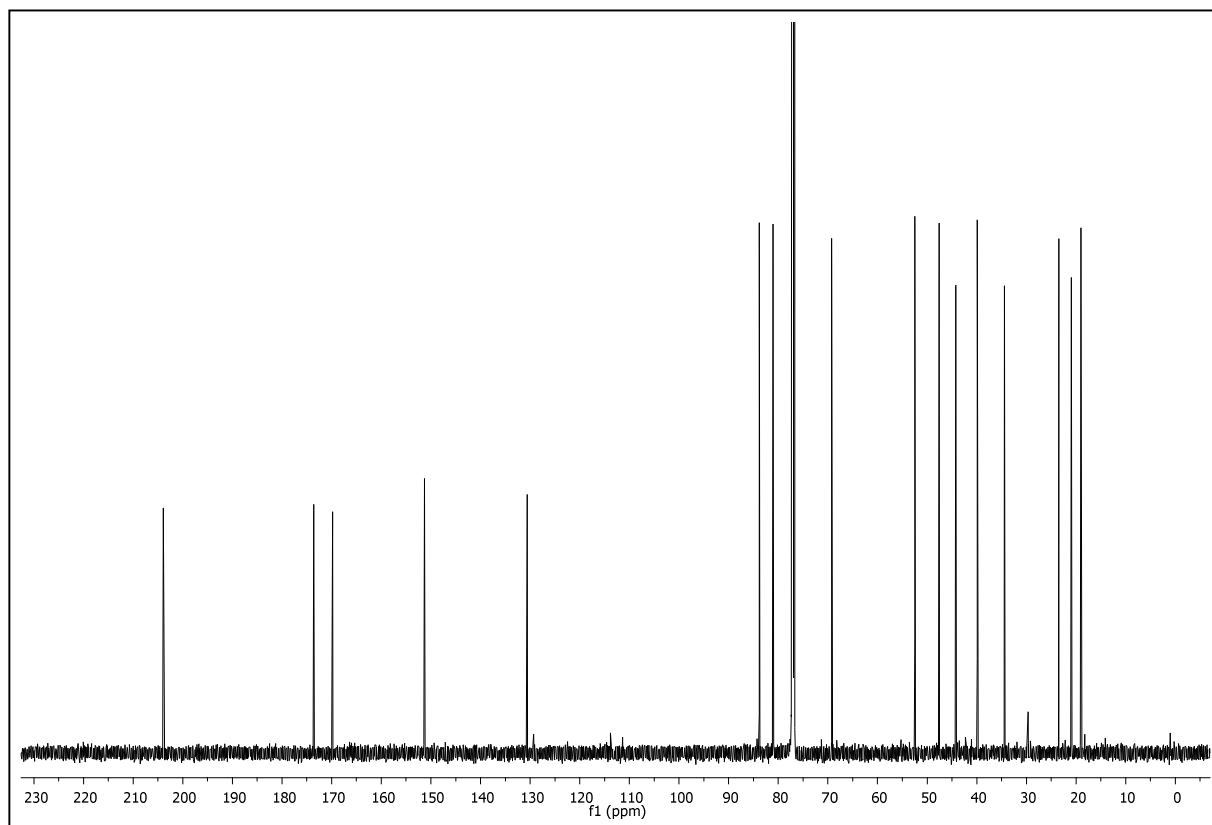
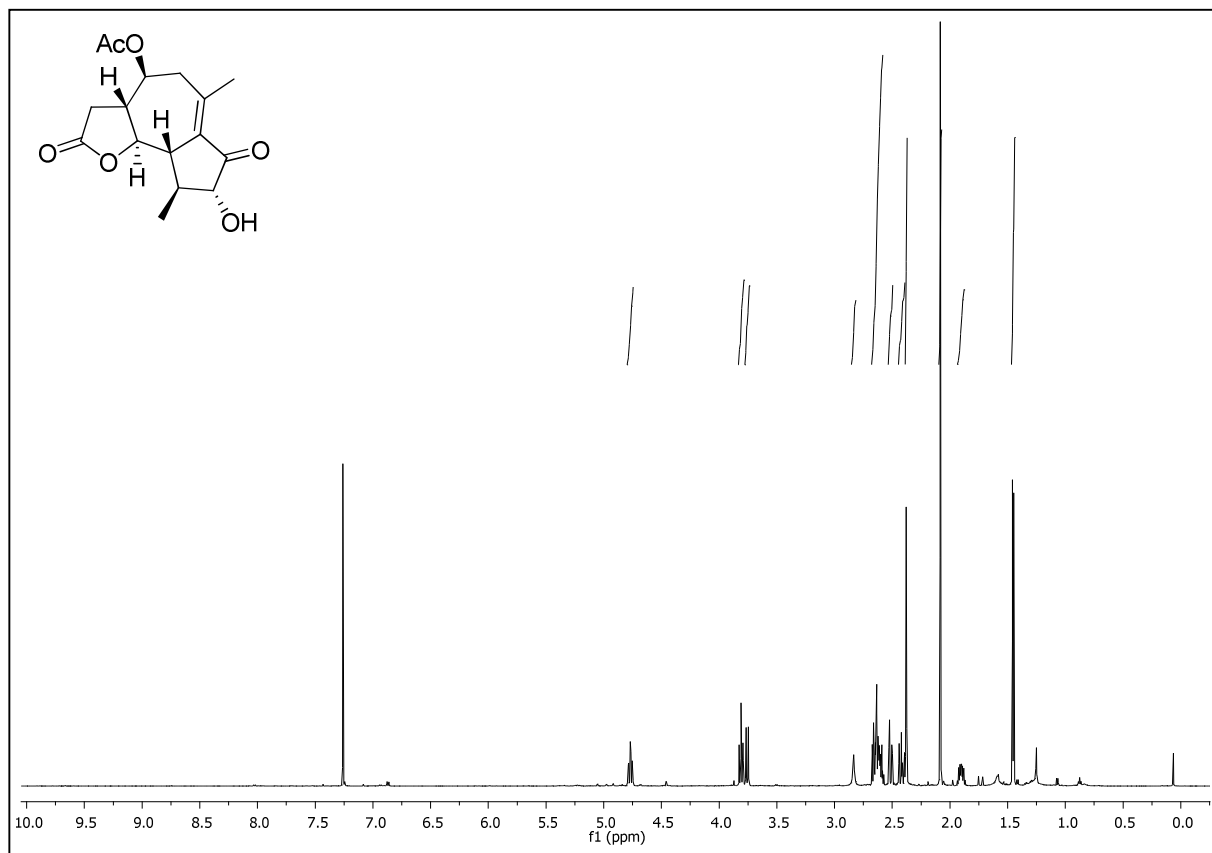
(3a*R*,4*S*,6a*S*,8*S*,9*S*,9a*R*,9b*S*)-6a-hydroxy-8-(4-methoxybenzyloxy)-9-methyl-6-methylen-2-oxododecahydroazuleno[4,5-*b*]furan-4-yl acetat (183)



(3a*R*,4*S*,8*R*,9*S*,9a*S*,9b*R*)-8-(4-methoxybenzyloxy)-6,9-dimethyl-2,7-dioxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-4-yl acetat (180)



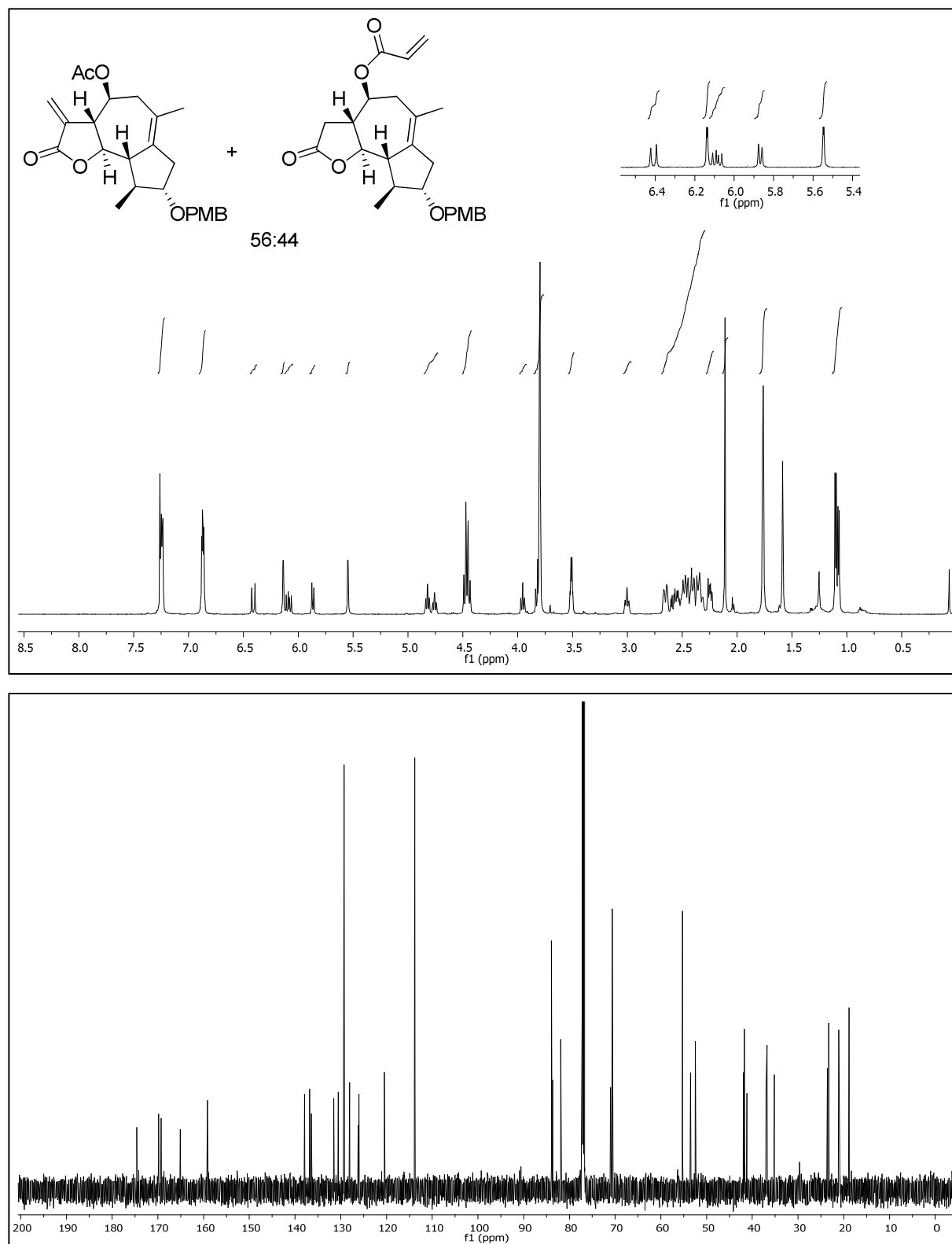
(3a*R*,4*S*,8*R*,9*S*,9a*S*,9b*R*)-8-hydroxy-6,9-dimethyl-2,7-dioxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-4-yl acetat (188)



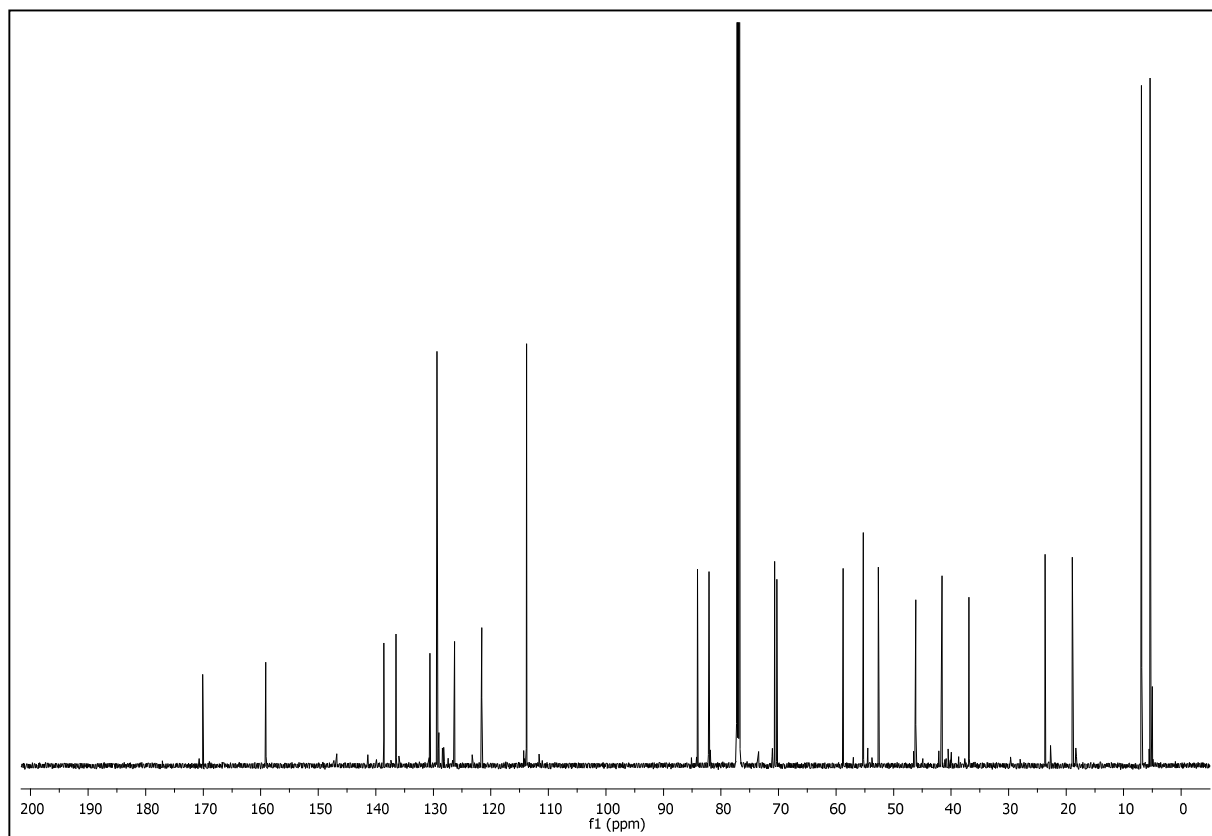
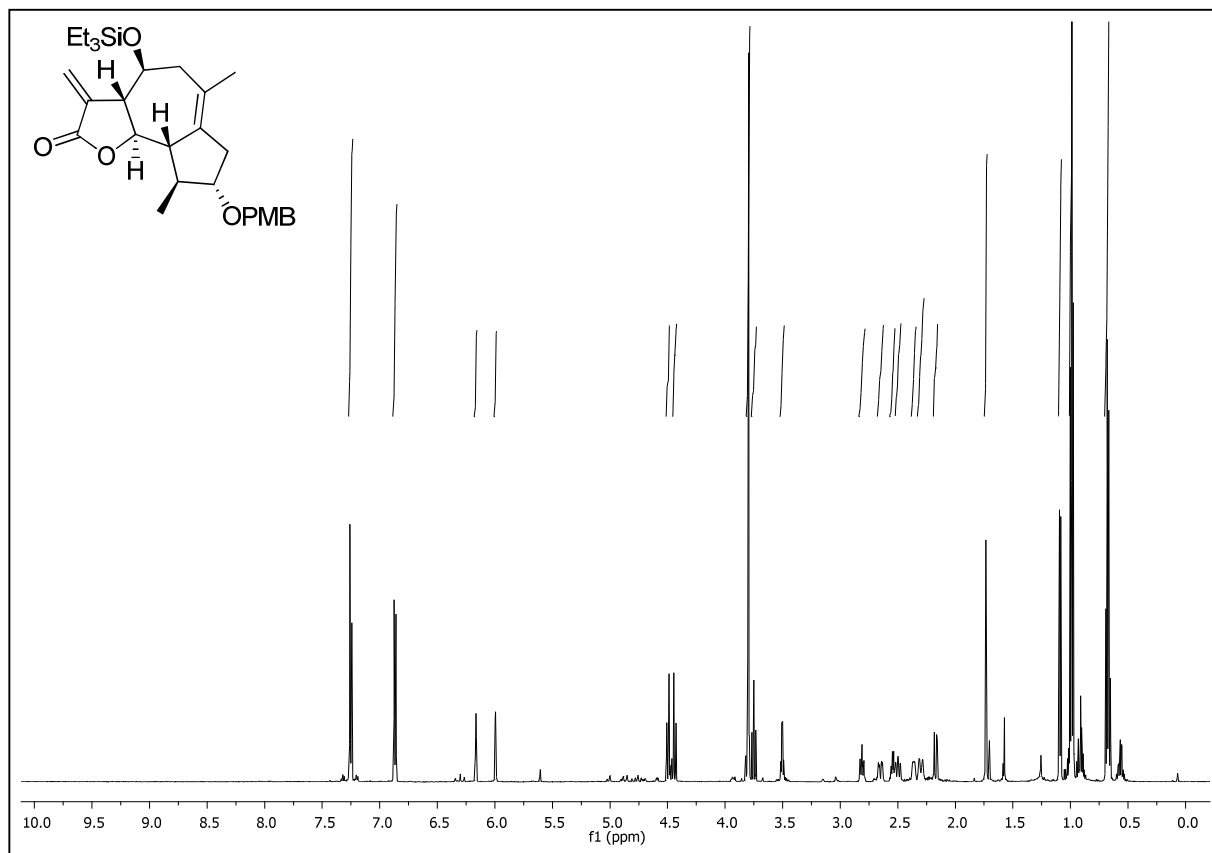
(3aR,4S,8S,9S,9aS,9bR)-8-(4-methoxybenzyloxy)-6,9-dimethyl-3-methylen-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydroazuleno[4,5-b]furan-4-yl acetat (192)

und

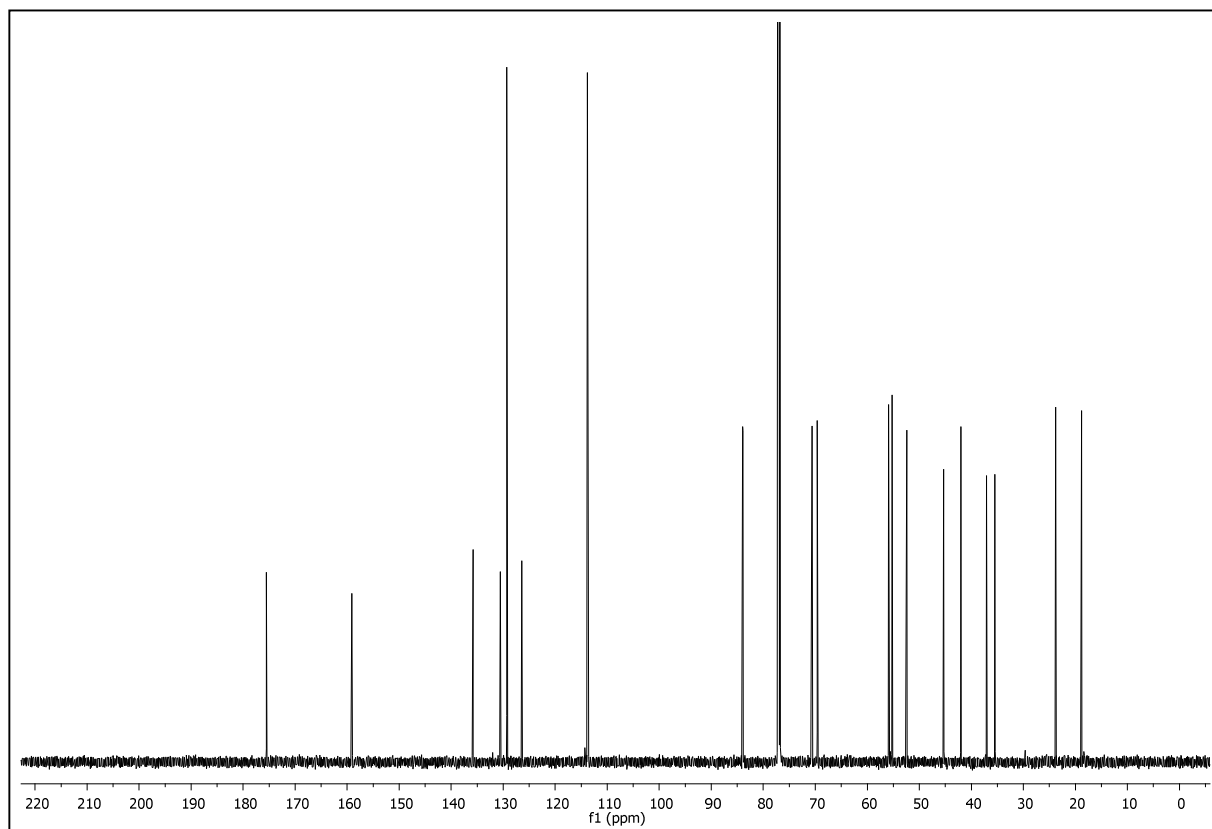
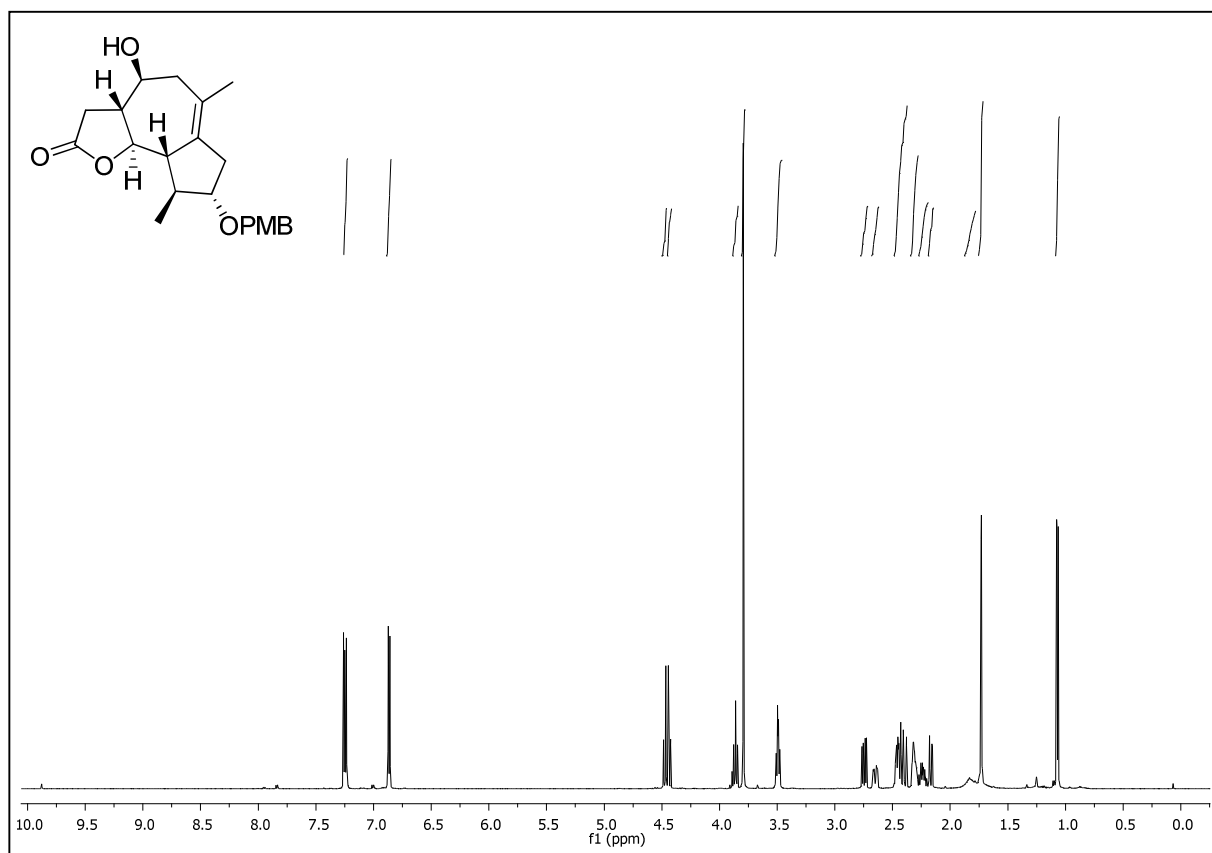
(3aR,4S,8S,9S,9aS,9bR)-8-(4-methoxybenzyloxy)-6,9-dimethyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydroazuleno[4,5-b]furan-4-yl acrylat (193)



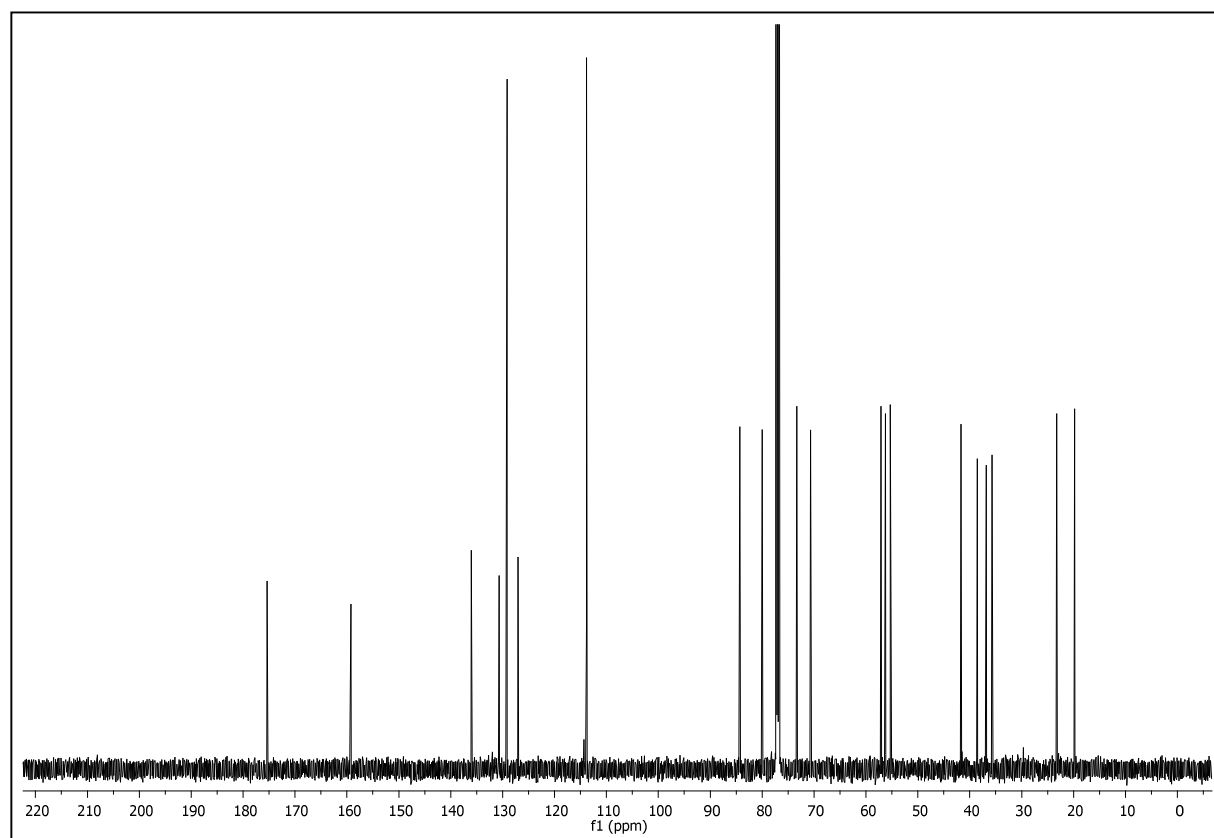
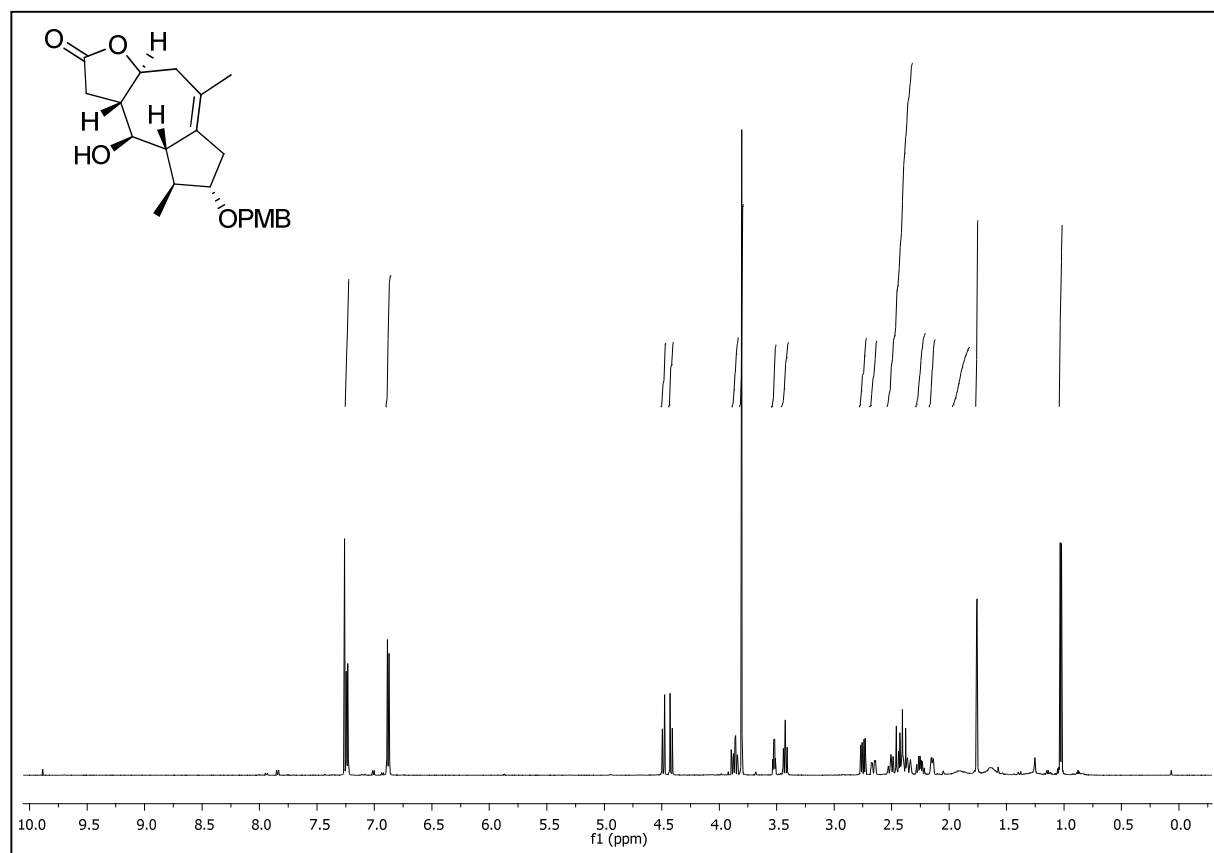
(3a*S*,4*S*,8*S*,9*S*,9a*S*,9b*R*)-8-(4-methoxybenzyloxy)-6,9-dimethyl-3-methylen-4-(triethylsilyloxy)-3,3a,4,5,7,8,9,9a-octahydroazuleno[4,5-*b*]furan-2(9bH)-on (194)



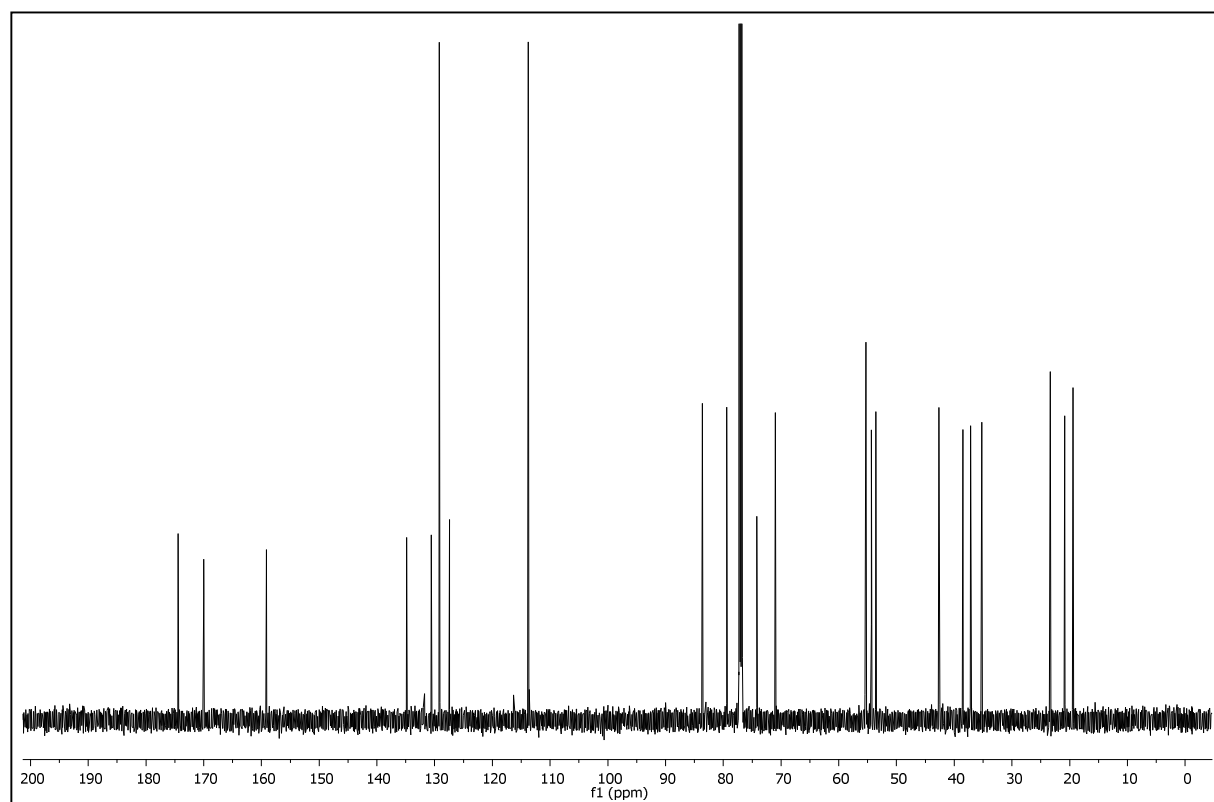
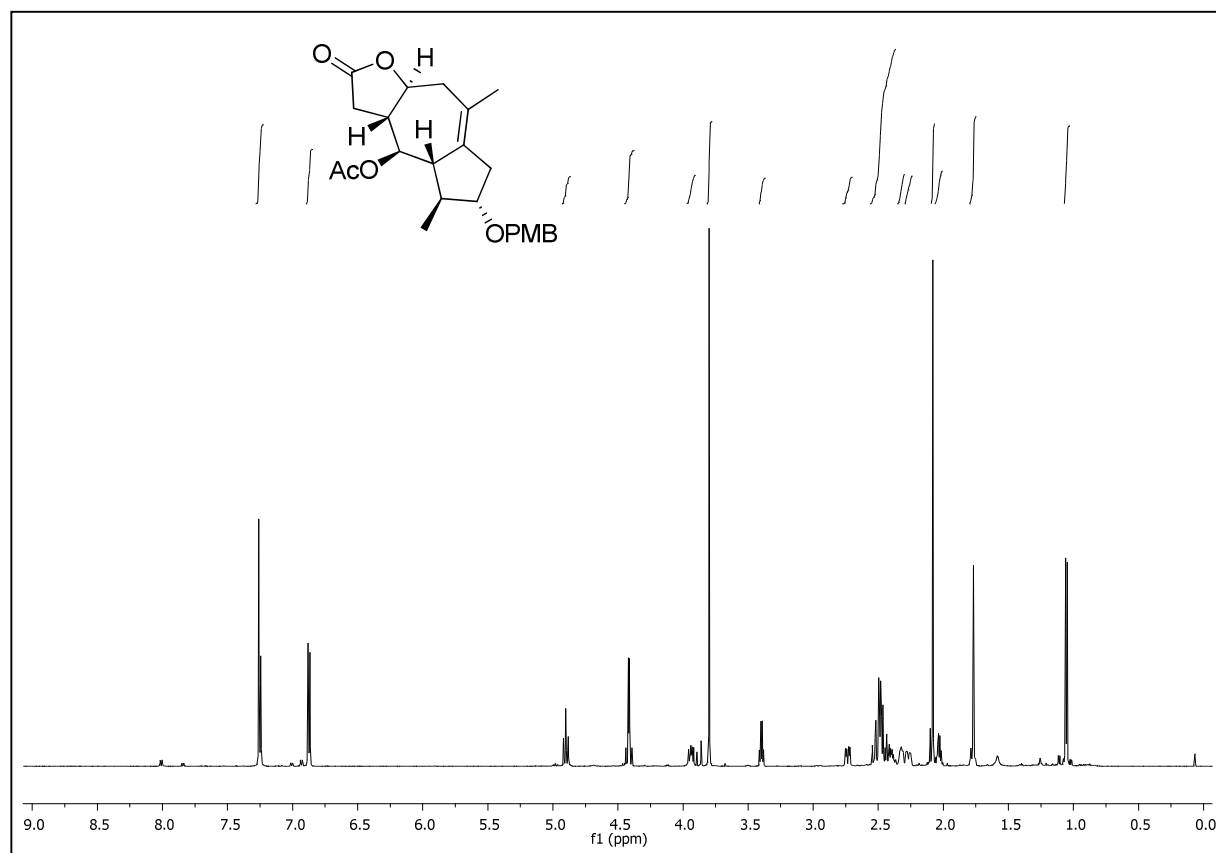
(3*aR*,4*S*,8*S*,9*S*,9*aS*,9*bR*)-4-hydroxy-8-(4-methoxybenzyloxy)-6,9-dimethyl-3,3*a*,4,5,7,8,9,9*a*-octahydroazuleno[4,5-*b*]furan-2(9*bH*)-on (197)



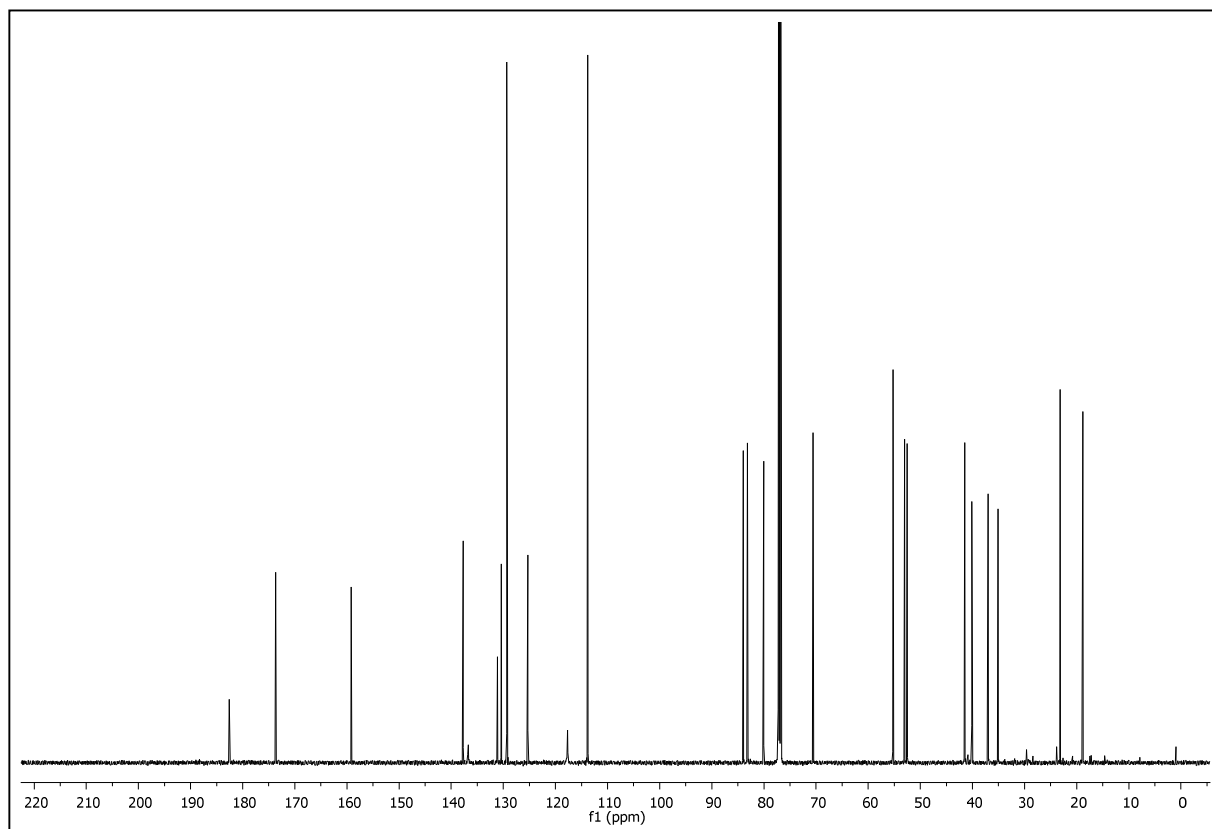
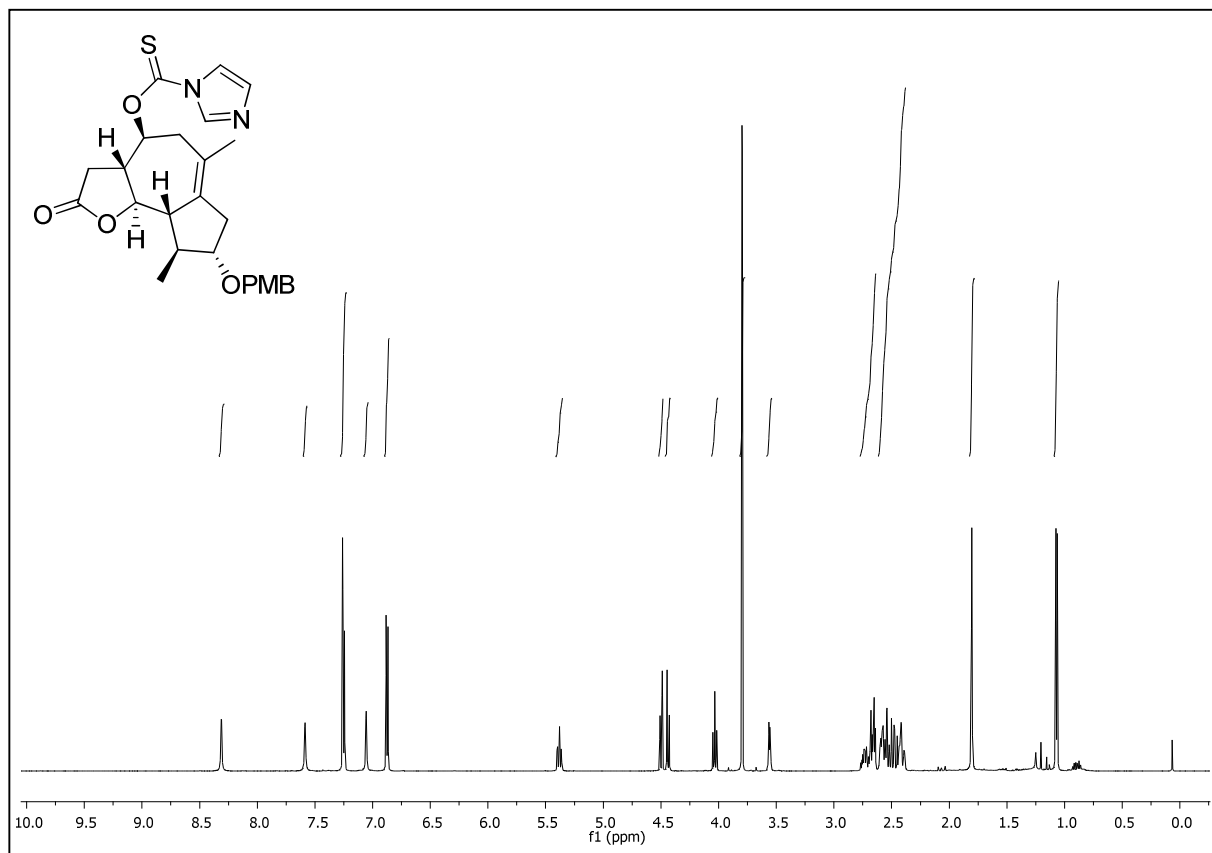
(3a*S*,4*R*,4a*S*,5*S*,6*S*,9a*S*)-4-hydroxy-6-(4-methoxybenzyloxy)-5,8-dimethyl-3a,4,4a,5,6,7,9,9a-octahydroazuleno[6,5-*b*]furan-2(3*H*)-on (198)



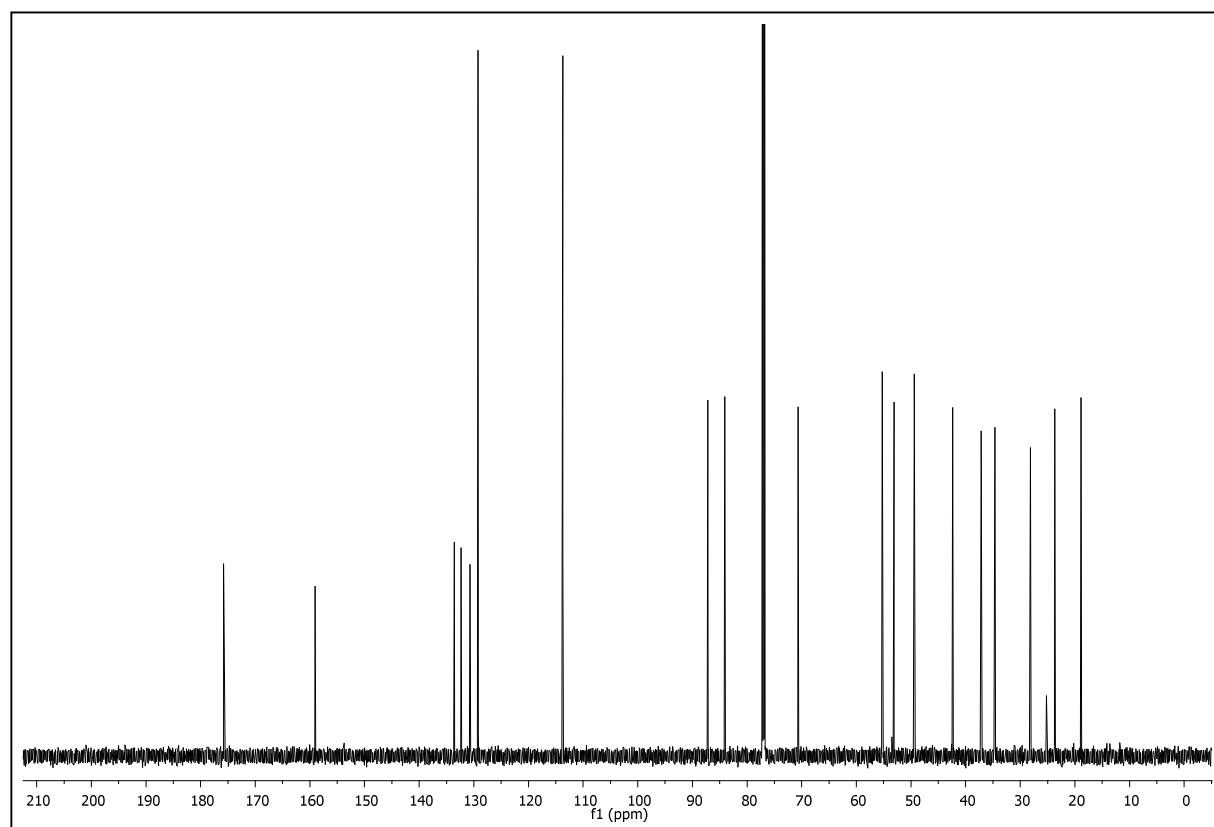
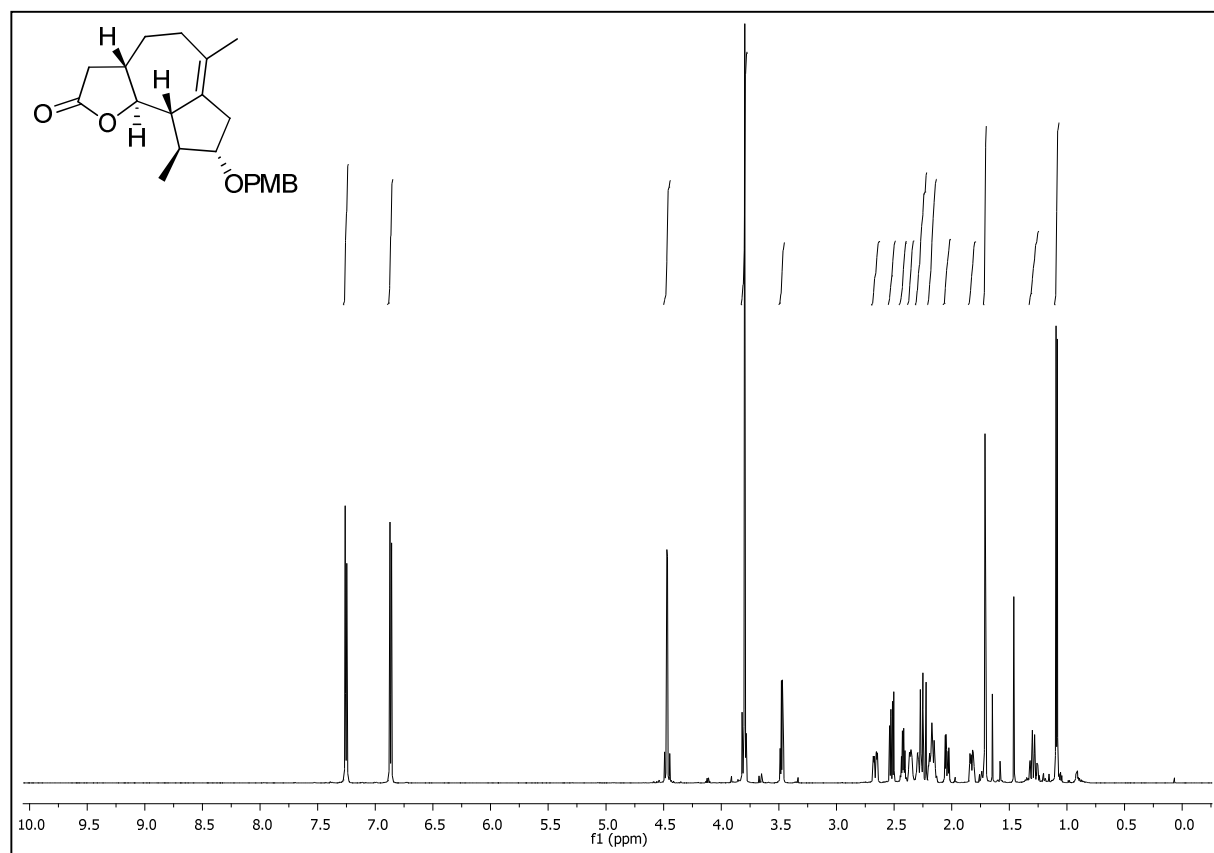
(3a*R*,4*R*,4a*S*,5*S*,6*S*,9a*S*)-6-(4-methoxybenzyloxy)-5,8-dimethyl-2-oxo-2,3,3a,4,4a,5,6,7,9a-decahydroazuleno[6,5-*b*]furan-4-yl acetat (199)



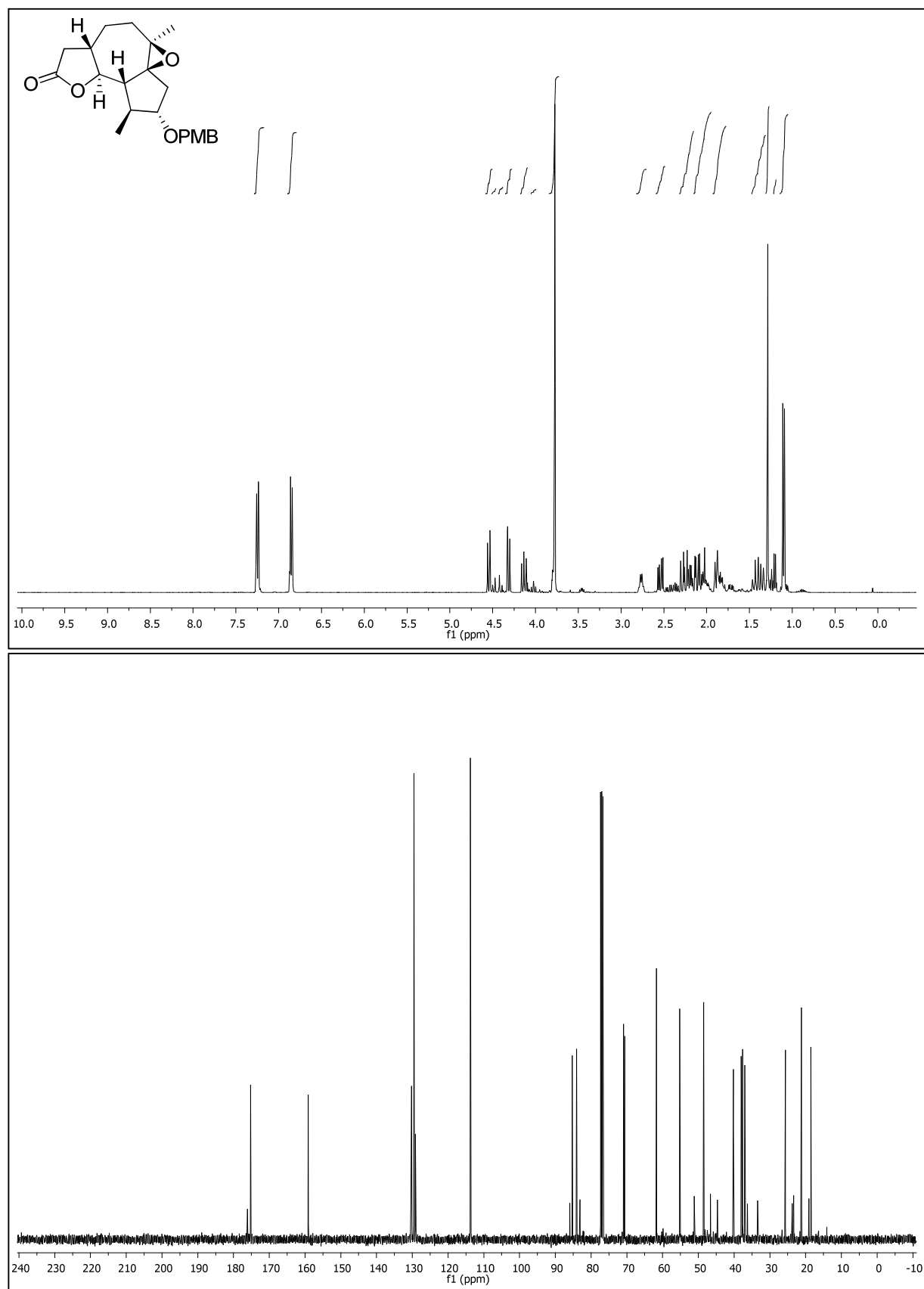
O-(3*aR*,4*S*,8*S*,9*S*,9*aS*,9*bR*)-8-(4-methoxybenzyloxy)-6,9-dimethyl-2-oxo-2,3,3*a*,4,5,7,8,9,9*a*,9*b*-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan-4-yl1*H*-imidazol-1-thiocarbonat (200)



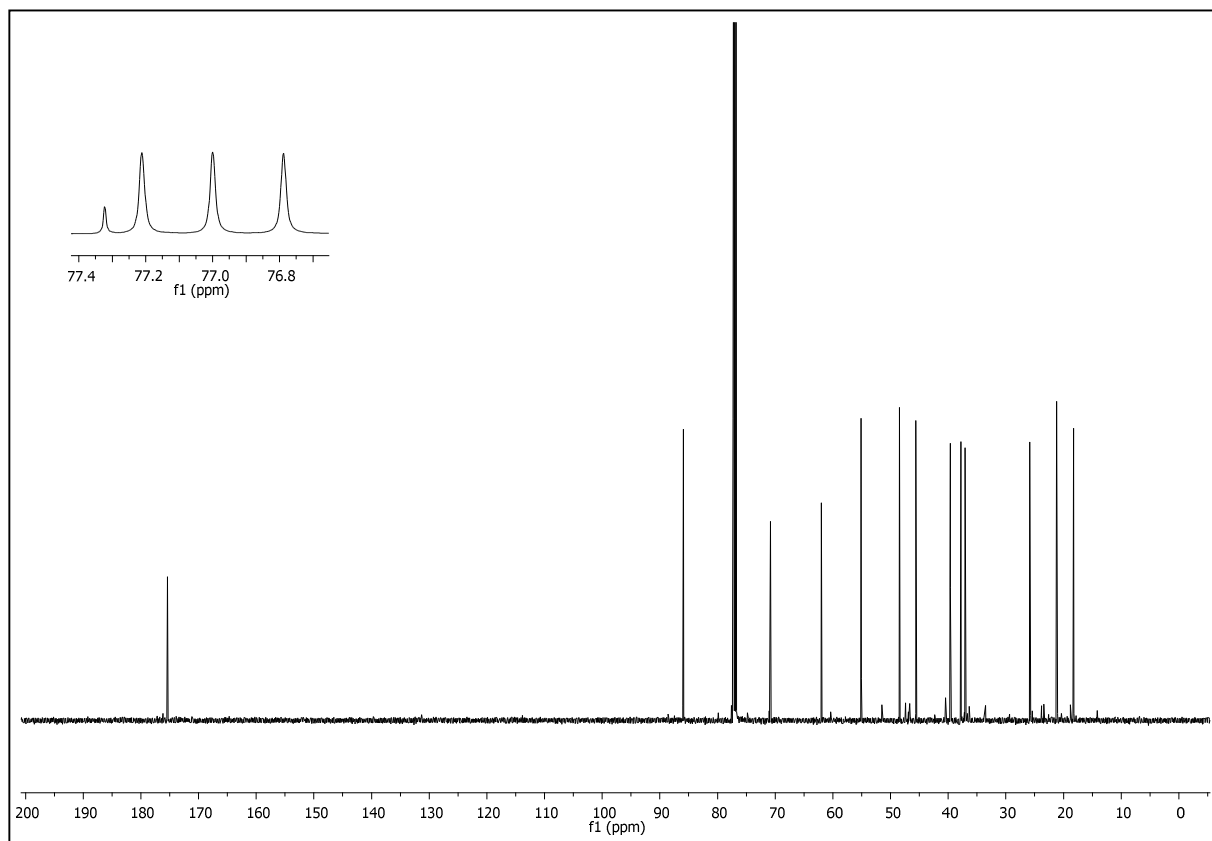
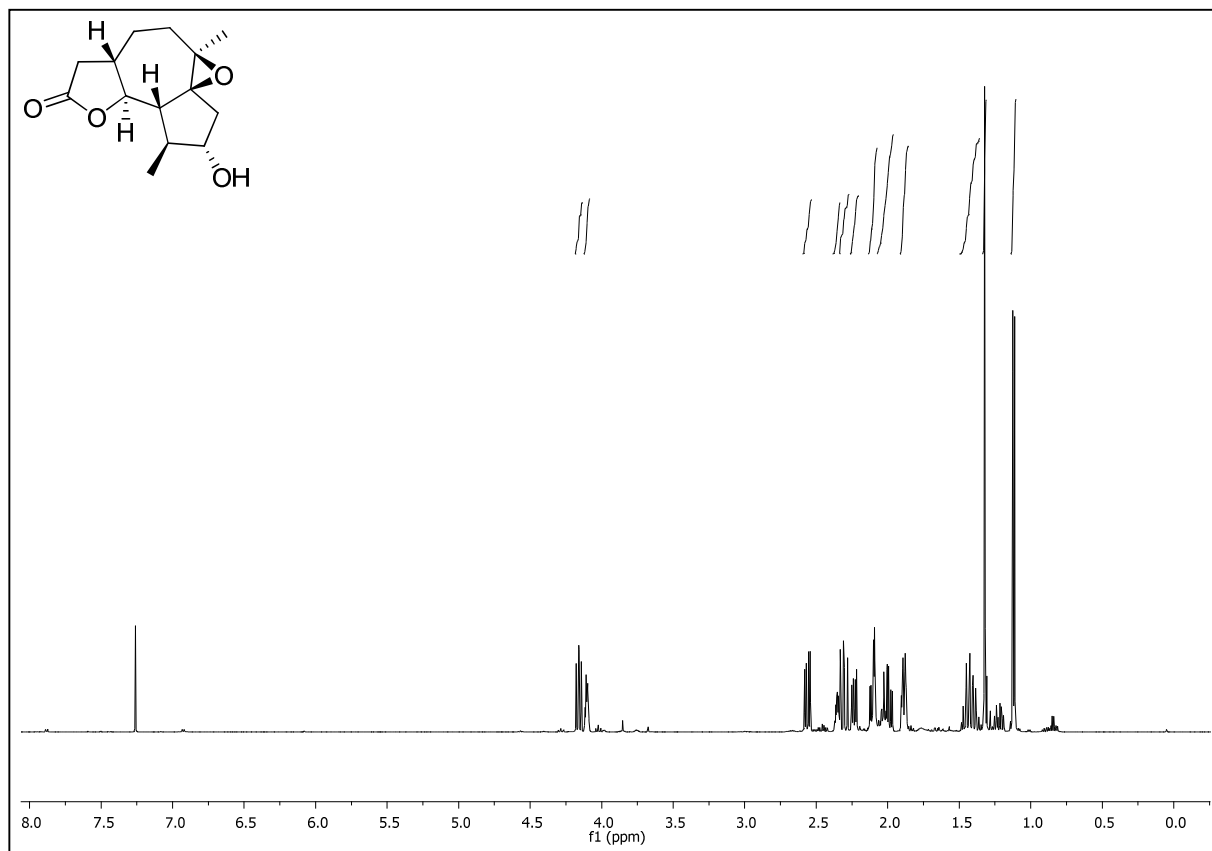
**(3a*S*,8*S*,9*S*,9a*S*,9b*S*)-8-(4-methoxybenzyloxy)-6,9-dimethyl-3,3a,4,5,7,8,9,9a-octa
hydroazuleno[4,5-*b*]furan-2(9b*H*)-on (201)**



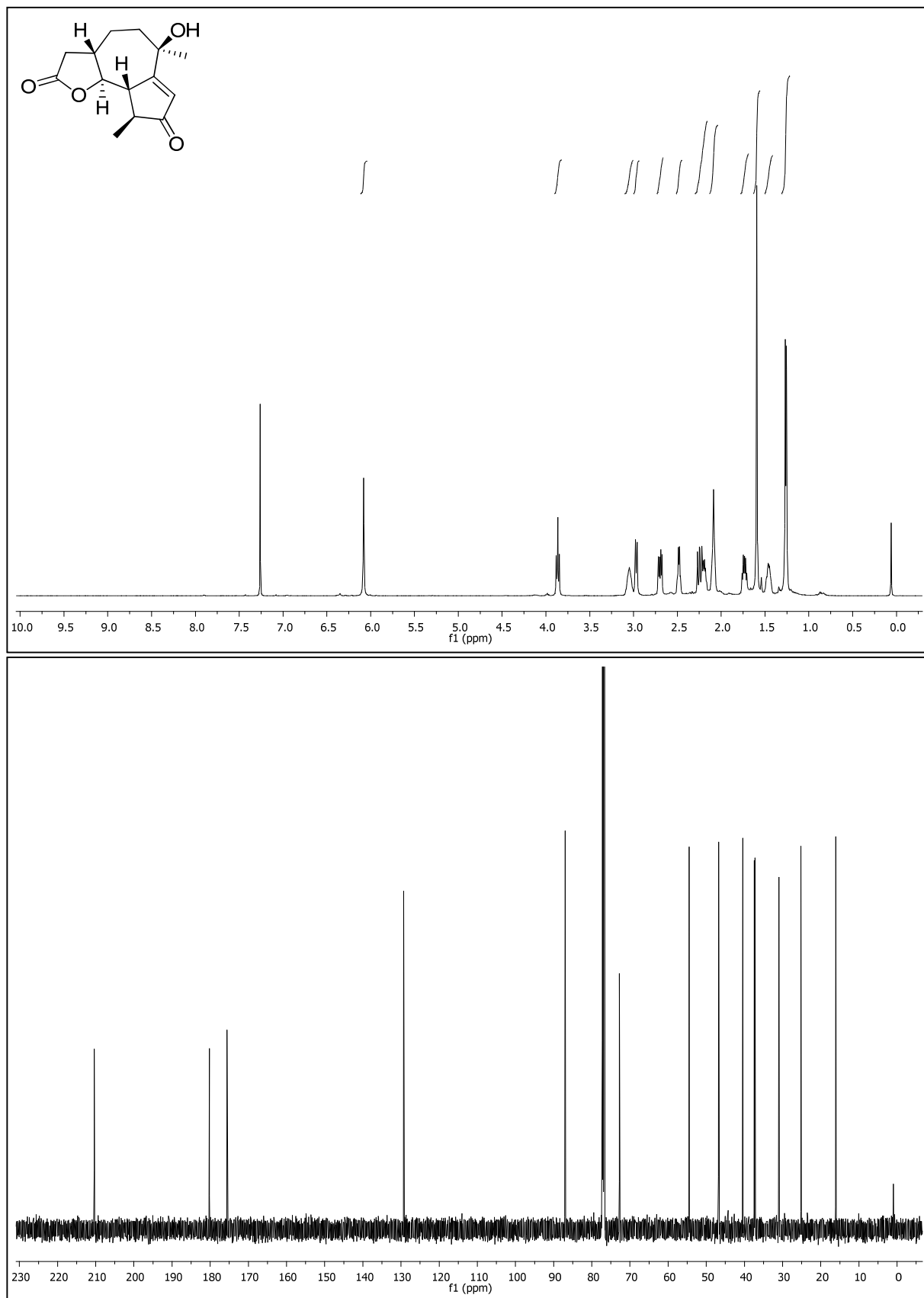
(3a*S*,6*R*,6a*S*,8*S*,9*S*,9a*R*,9b*S*)-8-(4-methoxybenzyloxy)-6,9-dimethyl-6,6a-epoxy-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan (202) ($d\nu = 4:1$)



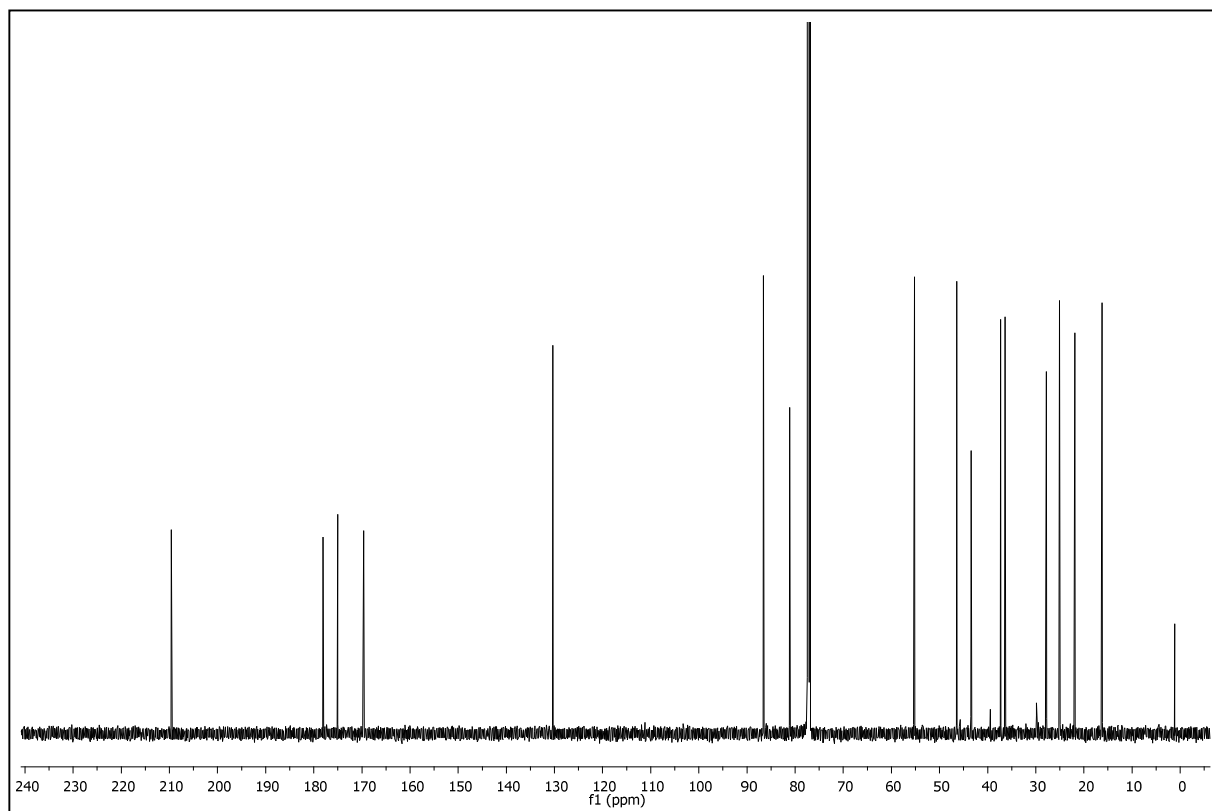
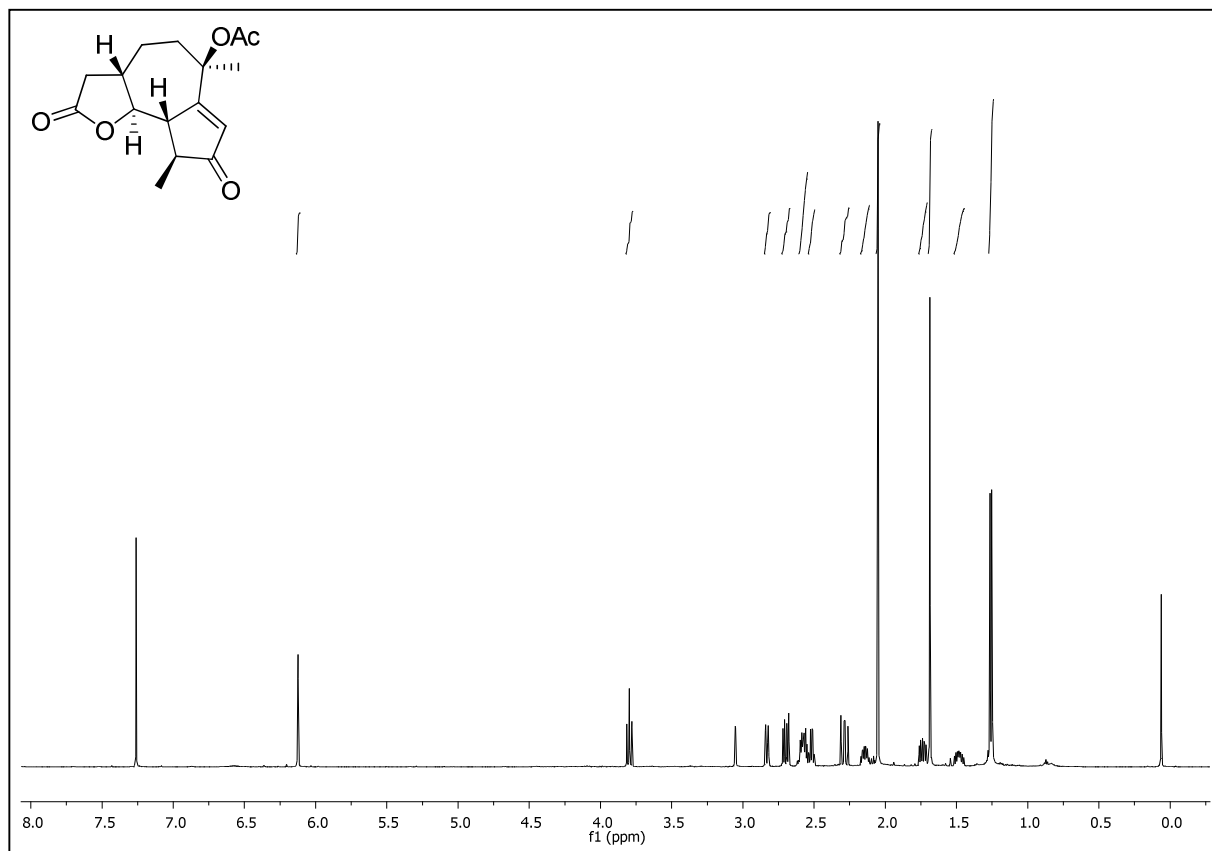
(3a*S*,6*R*,6a*S*,8*S*,9*S*,9a*R*,9b*S*)-8-hydroxy-6,9-dimethyl-6,6a-epoxy-2-oxo-2,3,3a,4,5,7,8,9,9a,9b-decahydroazuleno[4,5-*b*]furan (196)



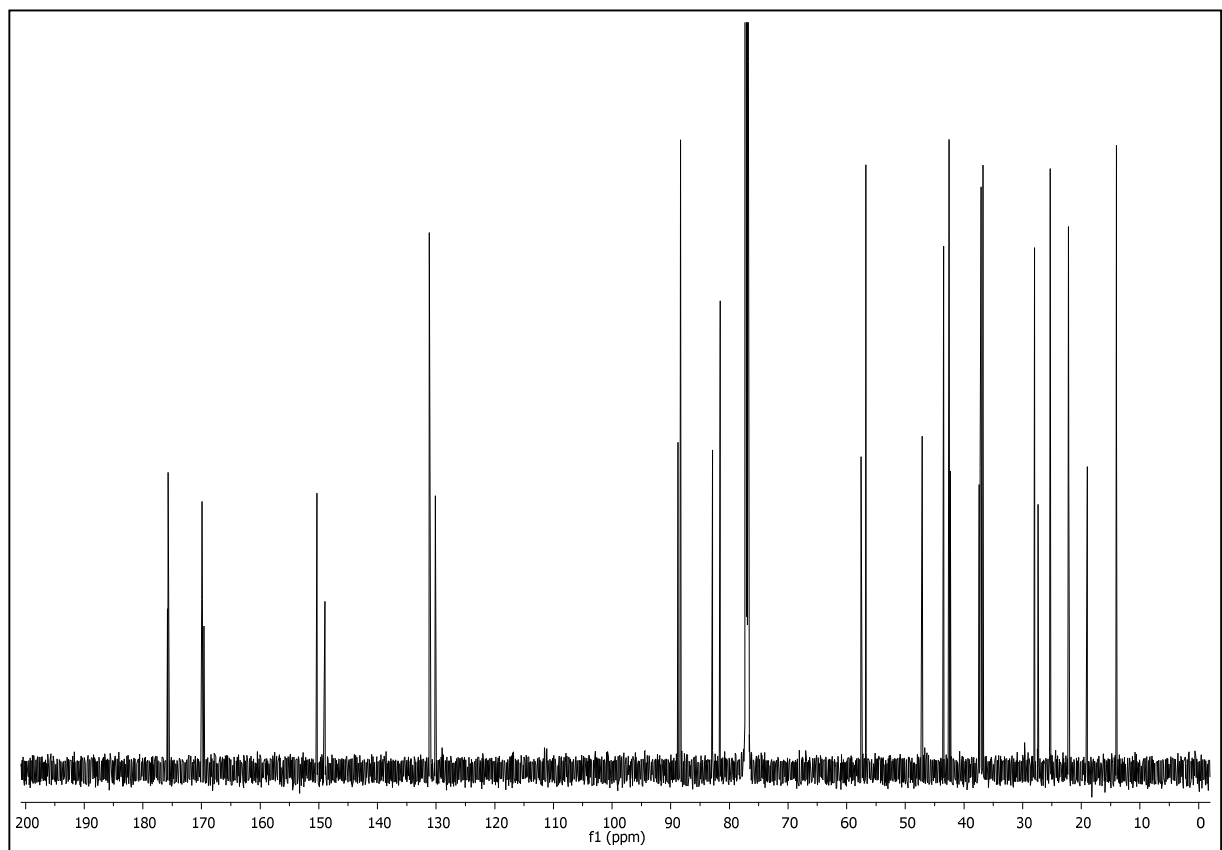
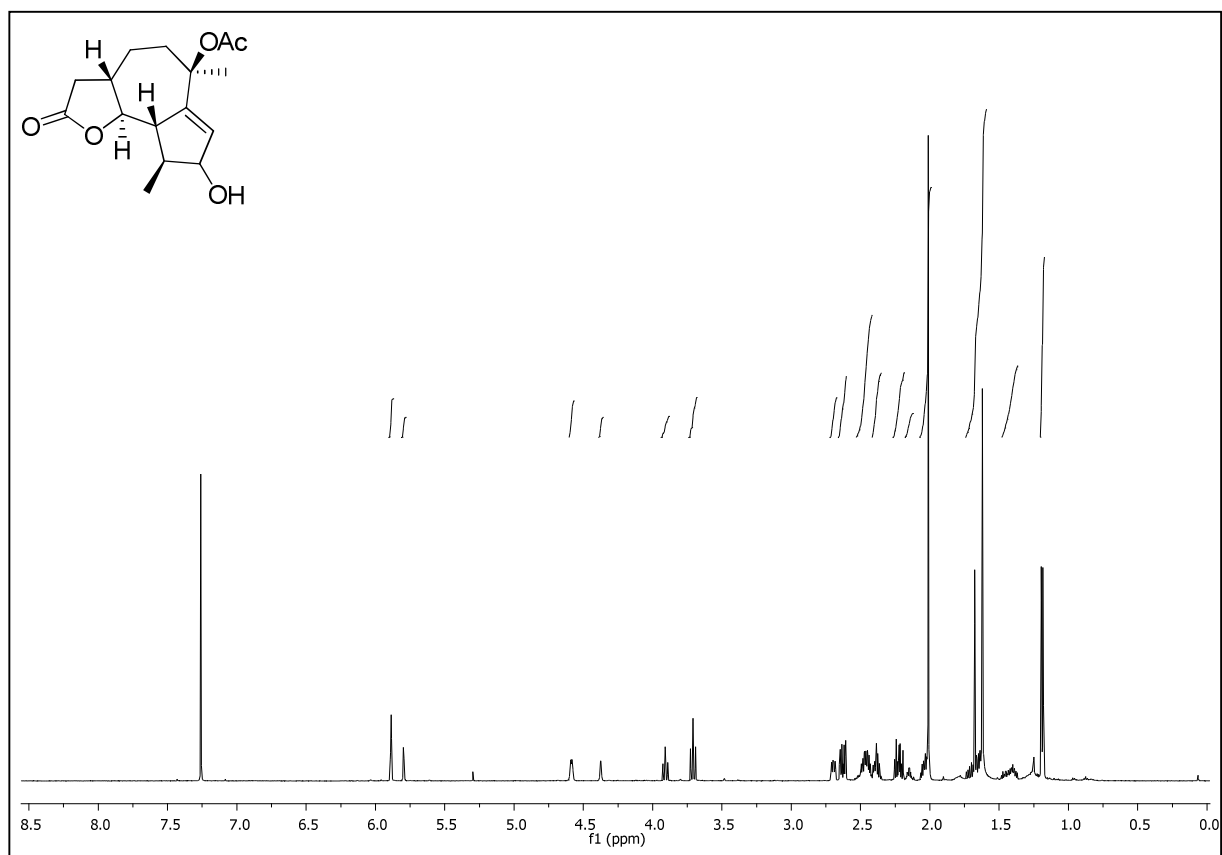
(3a*S*,6*R*,9*S*,9a*S*,9b*S*)-6-hydroxy-6,9-dimethyl-3a,4,5,6,9,9a-hexahydroazuleno[4,5-*b*]furan-2,8(3*H*,9b*H*)-dion (195)



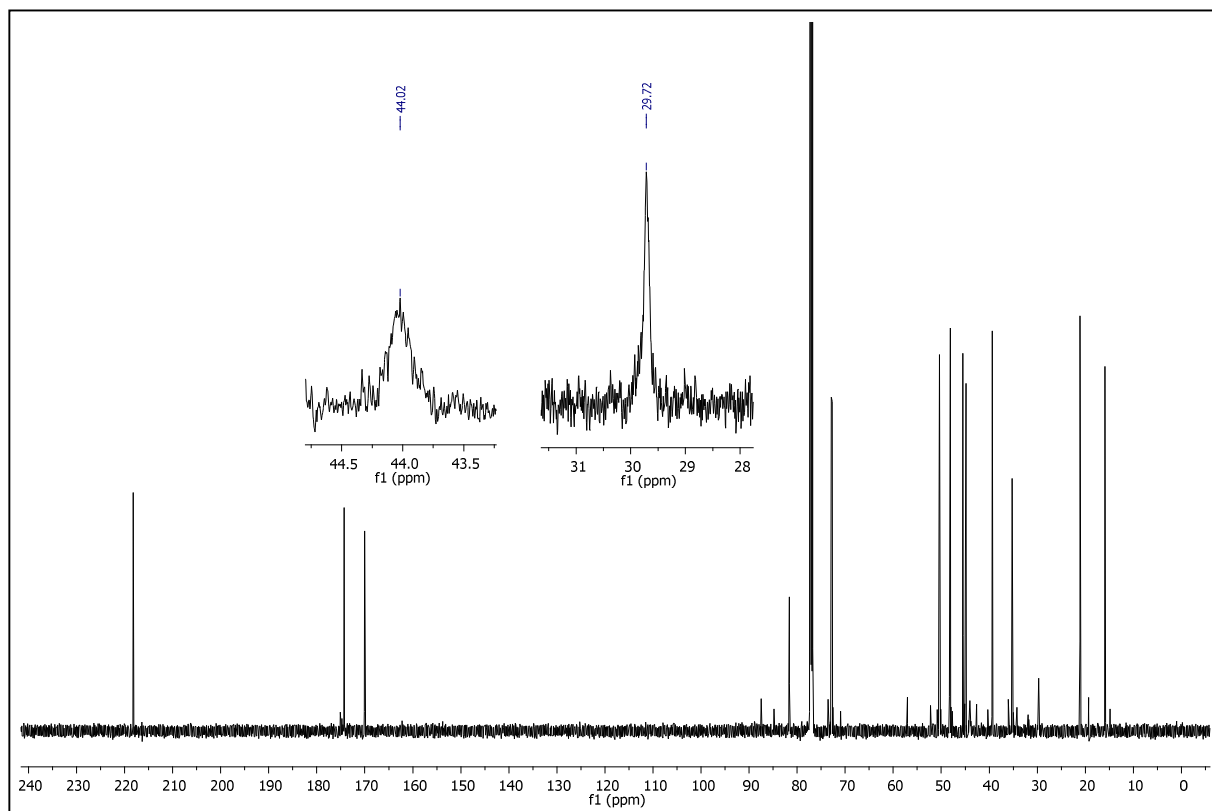
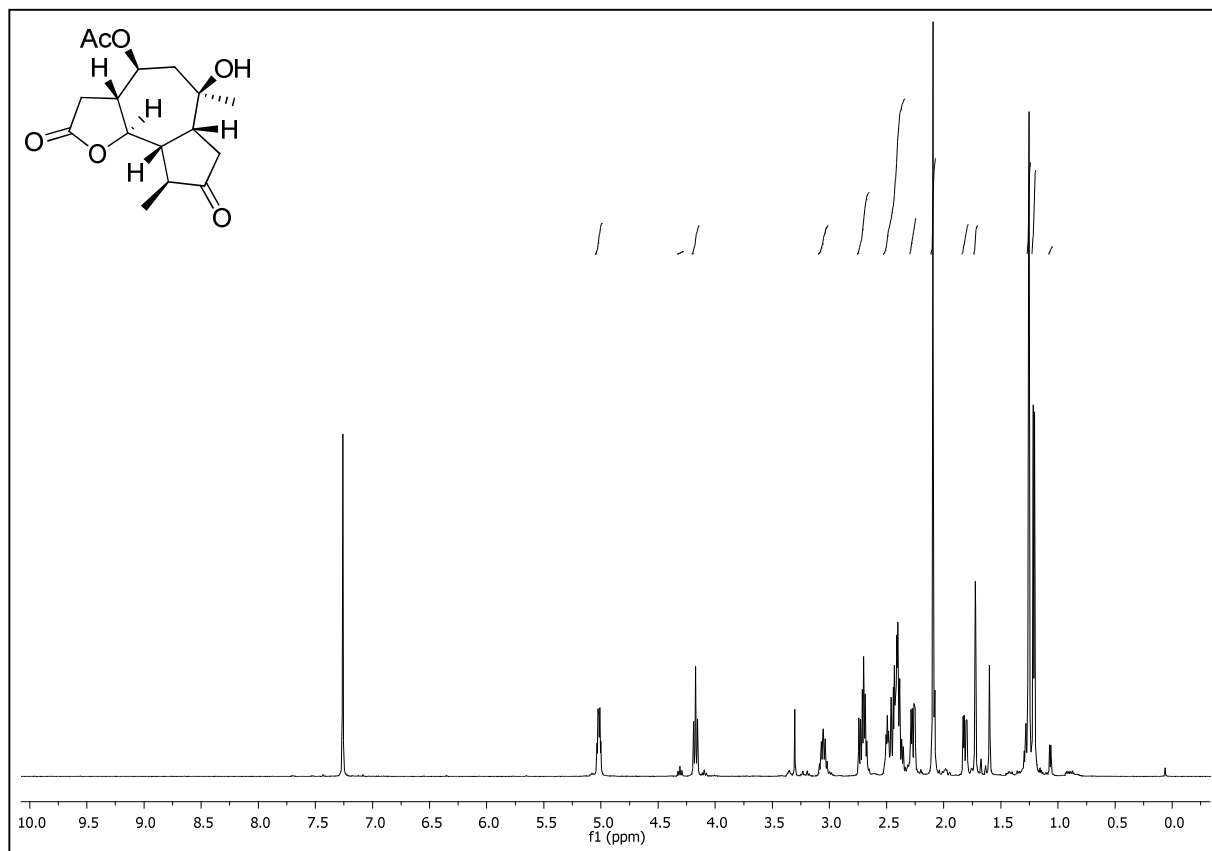
**(3a*S*,6*R*,9*S*,9a*S*,9b*S*)-6,9-dimethyl-2,8-dioxo-2,3,3a,4,5,6,8,9,9a,9b-decahydroazuleno
[4,5-*b*]furan-6-yl acetat (204)**



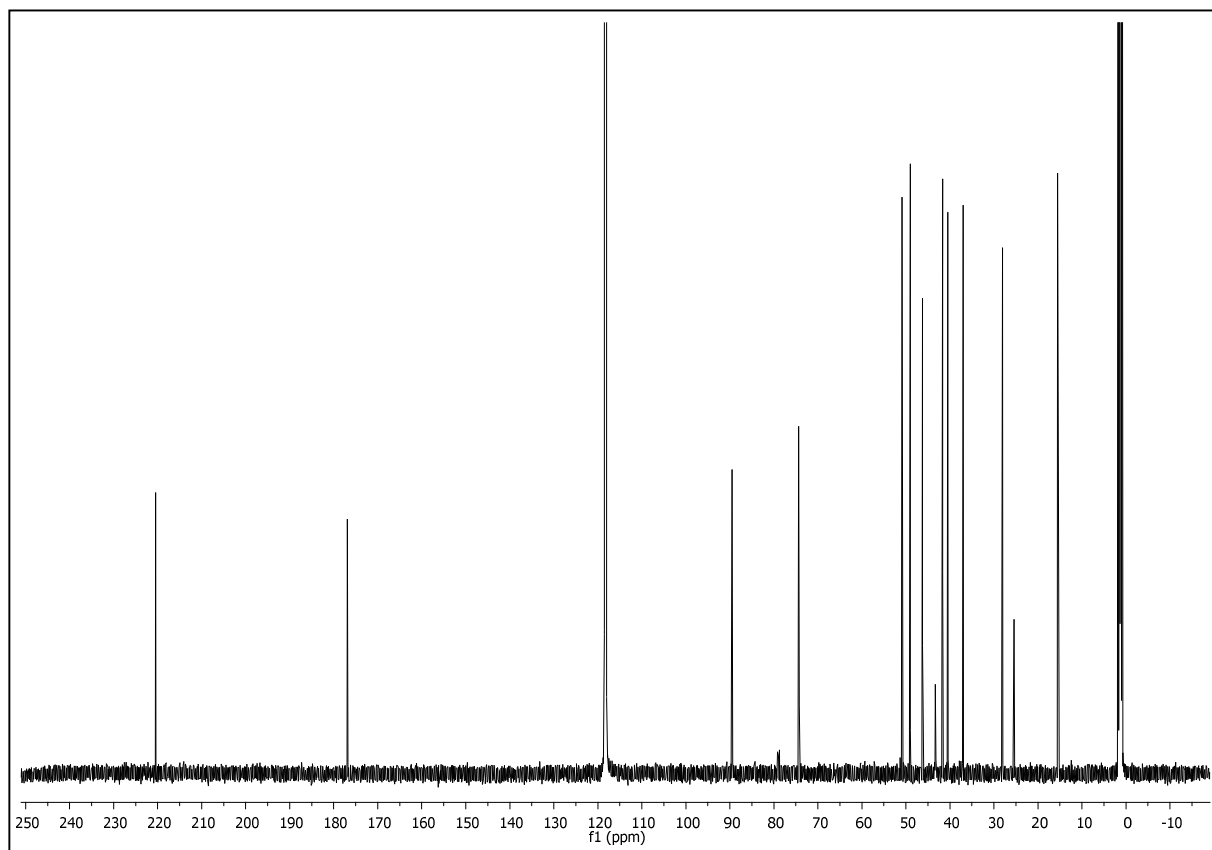
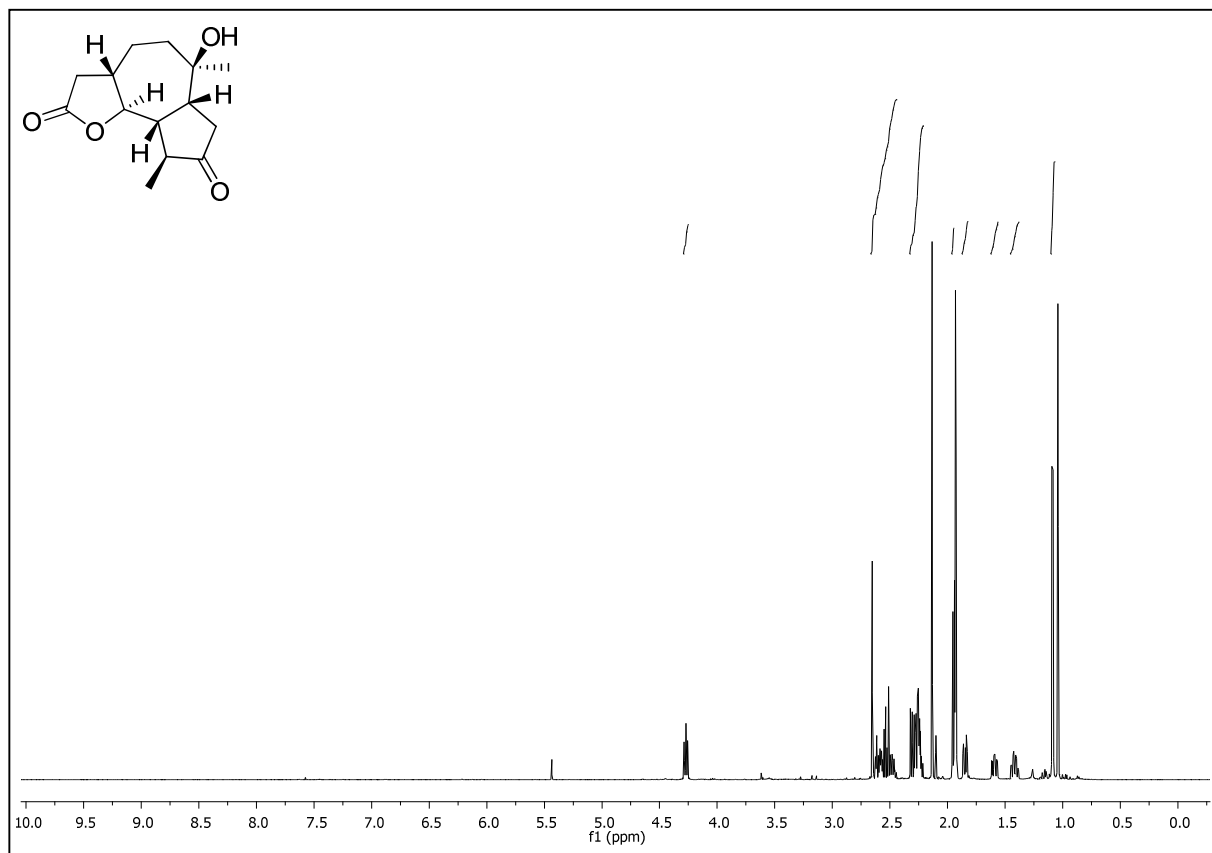
(3a*S*,6*R*,9*S*,9a*S*,9b*S*)-8-hydroxy-6,9-dimethyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,6,8,9,9a,9b-decahydro-azuleno[4,5-*b*]furan-6-yl acetat (205) (*dv*=65:35)



**(3a*R*,4*S*,6*R*,6a*R*,9*S*,9a*R*,9b*R*)-6-hydroxy-6,9-dimethyl-2,8-dioxododecahydroazuleno
[4,5-*b*]furan-4-yl acetat (215)**



(3a*S*,6*R*,6a*R*,9*S*,9a*R*,9b*S*)-6-hydroxy-6,9-dimethyloctahydroazuleno[4,5-*b*]furan-2,8(3*H*,9*bH*)-dion (216) (CD₃CN)



6 Literaturverzeichnis

- [1] Z.-J. Zhan, Y.-M. Ying, L.-F. Ma, W.-G. Shan, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 594-629
- [2] H. Oikawa, T. Tokiwano, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, 21, 321-352
- [3] E. M. Stocking, R. M. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3078-3115
- [4] G. Lian, B. Yu, *Chem. Biodiv.* **2010**, 7, 2660-2691
- [5] A. Schall, O. Reiser, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 14, 2535-2364
- [6] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668-1698
- [7] Für einen aktuellen repräsentativen Artikel siehe H. J. Kim, M. W. Ruszczycky, H-W Liu, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2012**, 16, 124-131 und die darin zitierte Literatur
- [8] G. Rücker, A. Kiefer, J. Breuer, *Planta Med.* **1992**, 58, 293-295
- [9] K. Vokác, Z. Samek, V. Herout, F. Sorm, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 3855-3857
- [10] K. Vokác, Z. Samek, V. Herout, F. Sorm, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1972**, 37, 1346-1355
- [11] H. Schröder, U. Kastner, K. Gargula, M. Budesinsky, E. Haslinger, J. Jurenitsch, W. Kubelka, *Phytochemistry* **1994**, 36, 1449-1451
- [12] C. Banh-Nhu, E. Gács-Baitz, L. Radics, J. Tamás, K. Ujszászy, G. Verzár-Petri, *Phytochemistry* **1979**, 18, 331-332; Hinweis: In dieser Publikation über die Isolierung und Charakterisierung von Achillicin, wird Achillicin strukturell am C-10 Atom falsch dargestellt. Siehe hierzu Ref. [11]
- [13] U. Kastner, J. Jurenitsch, S. Glasl, S. Lehner, A. Baumann, W. Robien, W. Kubelka, *Planta Med.* **1991**, 57, Supplement Issue 2, A82; Hinweis: In dieser Publikation über die Isolierung und Charakterisierung von 8 α -Tigloxy-Artabsin, wird 8 α -Tigloxy-Artabsin strukturell am C-10 Atom falsch dargestellt. Siehe hierzu Ref. [11]
- [14] G. Verzár-Petri, B. N. Cuong, J. Tamás, L. Radics, K. Ujszászi, *Herba Hung.* **1980**, 19, 105-112 (zitiert nach Ref. [13])
- [15] W. Zhang, S. Luo, F. Fang, Q. Chen, H. Hu, X. Jia, H. Zhai *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18-19
- [16] S.-H. Lee, M.-J. Kim, S. H. Bok, H. Lee, B.-M. Kwon, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7111-7113

- [17] S.-H. Lee, H.-M. Kang, H.-C. Song, H. Lee, U. C. Lee, K.-H. Son, S.-H. Kim, B.-M. Kwon, *Tetrahedron* **2000**, 56, 4711-4715
- [18] S.-H. Lee, H.-K. Kim, J.-M. Seo, H.-M. Kang, J. H. Kim, K.-H. Son, H. Lee, B.-M. Kwon, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7670-7675
- [19] Für Arbeiten zur Synthese der Arteminolide siehe a) H.-Y. Lee, J.-H. Sohn, H.-Y. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1695-1698; b) J.-H. Sohn, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, 30, 2517-2518; c) J.-H. Sohn, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, 31, 1841-1842; d) J.-H. Sohn, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, 33, 289-292
- [20] J. Wen, H. Shi, Z. Xu, H. Chang, C. Jia, K. Zan, Y. Jiang, P. Tu, *J. Nat. Prod.* **2010**, 73, 67-70
- [21] H. Z. Jin, J. H. Lee, D. Lee, Y. S. Hong, Y. H. Kim, J. J. Lee, *Phytochemistry* **2004**, 65, 2247-2253
- [22] S. H. Lee, M.-Y. Lee, H.-M. Kang, D. C. Han, K.-H. Son, D. C. Yang, N.-D. Sung, C. W. Lee, H. M. Kim, B.-M. Kwon, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 4545-4549
- [23] M. Yoshikawa, H. Shimada, H. Matsuda, J. Yamahara, N. Murakami, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 1656-1662
- [24] M. Todorova, A. Trendafilova, B. Mikhova, A. Vitkova, H. Duddeck, *Biochem. Sys. Ecol.* **2007**, 35, 852-858
- [25] F. Bohlmann, C. Zdero, *Phytochemistry* **1978**, 17, 1595-1599
- [26] S. K. Sadhu, K. Hirata, X. Li, T. Ohtsuki, T. Koyano, S. Preeprame, T. Kowithayakorn, M. Ishibashi, *J. Nat. Med.* **2006**, 60, 325-328
- [27] H.-F. Wong, G. D. Brown, *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 481-486
- [28] S. Kalidindi, W. B. Jeong, A. Schall, R. Bandichhor, B. Nosse, O. Reiser, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 6478-6481, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6361-6363; für die biologische Wirkung von ArglabinTM (**17**) siehe die darin zitierte Literatur.
- [29] a) N. Ohno, J. Gershenzon, C. Roane, T. J. Mabry, *Phytochemistry* **1980**, 19, 103-106; b) K. Zitterl-Eglseer, J. Jurenitsch, S. Korhammer, E. Haslinger, S. Sosa, R. Della Loggia, W. Kubelka, C. Franz, *Planta Med.* **1991**, 57, 444-446
- [30] J. Jakupovic, Z.-L. Chen, F. Bohlmann, *Phytochemistry* **1987**, 26, 2777-2779
- [31] N.-D. Sung, B.-M. Kwon, *J. Korean Soc. Agric. Chem. Biotechnol.* **2002**, 45, 223-227
- [32] K. Zan, X.-Y. Chai, X.-Q. Chen, Q. Wu, Q. Fu, S.-X. Zhou, P.-F. Tu, *Tetrahedron* **2012**, 68, 5060-5065
- [33] H. Greger, C. Zdero, F. Bohlmann, *Phytochemistry* **1986**, 25, 891-897
- [34] a) V. A. Tarasov, N. D. Abdullaev, S. Z. Kasymov, G. P. Sidyakin, M. R. Yagudaev,

- Chem. Nat. Compd.* **1976**, 12, 669-674; b) B. Tashkhodzhaev, Z. Karimov, *Chem. Nat. Compd.* **1994**, 30, 186-192; c) M. Haruna, M. Kato, K. Ito, T. Nikai, H. Sugihara, H. Murata, *Phytochemistry* **1981**, 20, 2583-2584; d) S. S. Kang, J. S. Kim, K. H. Son, C. O. Lee, Y. H. Kim, *Arch. Pharm. Res.* **1996**, 19, 406-410
- [35] a) J. Romo, A. Romo De Vivar, E. Díaz, *Tetrahedron* **1968**, 24, 5625-5631; b) M. T. Davies-Coleman, R. B. English, D. E. A. Rivett, *Phytochemistry* **1992**, 31, 2165-2167
- [36] M. Todorova, A. Trendafilova, B. Mikhova, A. Vitkova, H. Duddeck, *Biochem. Syst. Ecol.* **2007**, 35, 852-858
- [37] G. Rücker, D. Manns, J. Breuer, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1993**, 326, 901-905
- [38] F. Bohlmann, W. Ang, C. Trinks, J. Jakupovic, S. Huneck, *Phytochemistry* **1985**, 24, 1009-1015
- [39] F. Sánchez-Viesca, J. Romo, *Tetrahedron* **1963**, 19, 1285-1291
- [40] A. Ovezdurdyev, N. D. Abdullaev, M. I. Yusupov, S. Z. Kasymov, *Chem. Nat. Compd.* **1987**, 23, 553-556
- [41] A. Trendafilova, M. Todorova, B. Mikhova, A. Vitkova, H. Duddeck, *Phytochemistry* **2006**, 67, 764-770
- [42] a) Zur Isolierung von Dehydroleucodin siehe: F. Bohlmann, C. Zdero, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 621-624; b) Für eine Kristallstruktur von Dehydroleucodin siehe: H. A. Priestap, K. A. Abboud, A. E. Valendia, L. A. Lopez, M. A. Barbieri, *Acta Cryst.* **2011**, E67, o3470
- [43] J. Beauhaire, J.-L. Fourrey, E. Guittet, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2751-2754
- [44] J. Beauhaire, A. Chiaroni, J. L. Fourey, C. Riche, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4417-4418
- [45] U. Klinsmann, J. Gauthier, K. Schaffner, *Helv. Chim. Acta* **1972**, 55, 2643-2659
- [46] a) J. F. Hu, X. Z. Feng, *Chin. Chem. Lett.* **1998**, 9, 829-832; b) J.-F. Hu, X.-Z. Feng, *J. Asian. Nat. Prod. Res.* **1999**, 1, 169-176
- [47] L. Novotny, V. Herut, F. Sorm, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1960**, 25, 1492-1498
- [48] Für die Strukturaufklärung von Absinthin durch NMR siehe J. Beauhaire, J. L. Fourrey, M. Vuilhorgne, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3191-3194
- [49] Für die Strukturaufklärung von Absinthin durch Röntgenstrukturanalyse siehe Z. Karimov, *Kristallografiya* **1985**, 30, 682 (*Chem. Abstr.* **1986**, 105, 115241)
- [50] Für die biologische Aktivität von Absinthin siehe Ref. [15] und die darin zitierte Literatur.
- [51] J. Beauhaire, J. L. Fourrey, J. Y. Lallemand, M. Vuilhorgne, *Tetrahedron Lett.* **1981**,

- 22, 2269-2272
- [52] S. Z. Kasymov, N. D. Abdullaev, G. P. Sidyakin, M. R. Yagudaev, *Chem. Nat. Compd.* **1979**, 15, 430-435
- [53] D. H. R. Barton, P. De Mayo, M. Shafiq, *J. Chem. Soc.* **1957**, 929-935
- [54] Z. Karimov, S. Z. Kasymov, M. R. Yagudaev, G. P. Sidyakin, *Chem. Nat. Compd.* **1979**, 15, 648-649
- [55] C.-M. Ma, N. Nakamura, M. Hattori, S. Zhu, K. Komatsu, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 1626-1629
- [56] A. Aberham, S. S. Cicek, P. Schneider, H. Stuppner, *J. Agric. Food Chem.* **2010**, 58, 10817-10823
- [57] N. Ullah, S. Ahmed, Z. Ahmed, P. Mohammad, A. Malik, *Phytochemistry* **1999**, 51, 559-562
- [58] M. S. Ali, M. Jahangir, S. S. Uzair, A. W. Erian, R. B. Tareen, *Nat. Prod. Lett.* **2002**, 16, 179-186
- [59] F. Bohlmann, M. Ahmed, J. Jakupovic, R. M. King, H. Robinson, *Phytochemistry* **1983**, 22, 191-195
- [60] F. Bohlmann, C. Zdero, G. Schmeda-Hirschmann, J. Jakupovic, X. A. Dominguez, R. M. King, H. Robinson, *Phytochemistry* **1986**, 25, 1175-1178
- [61] C. Li, L. Dian, W. Zhang, X. Lei, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 12414-12417
- [62] H.-P. Xiong, Z.-J. Wu, D.-S. Chen, W. S. Chen, *Acta Cryst.* **2009**, E65, o2874
- [63] A. Fournet, V. Munoz, F. Roblot, R. Hocquemiller, A. Cavé, J.-C. Gantier, *Phytother. Res.* **1993**, 7, 111-115
- [64] a) A. Romo de Vivar, A. Cabrera, A. Ortega, J. Romo, *Tetrahedron* **1967**, 23, 3903-3907; b) M. Ando, H. Kusaka, H. Ohara, K. Takase, H. Yamao, Y. Yanagi, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1952-1960
- [65] Y. Wang, Y.-H. Shen, H.-Z. Jin, J.-J. Fu, X.-J. Hu, J.-J. Qin, J.-H. Liu, M. Chen, S.-K. Yan, W.-D. Zhang, *Org. Lett.* **2008**, 10, 5517-5520
- [66] Z.-J. Wu, X.-K. Xu, H.-W. Zeng, Y.-H. Shen, J.-M. Tian, J. Su, H.-L. Li, L. Shan, R.-H. Liu, W.-D. Zhang, *Planta Med.* **2011**, 77, 1545-1550; dazugehörige Korrekturschrift: Ref.[67]
- [67] Z.-J. Wu, X.-K. Xu, H.-W. Zeng, Y.-H. Shen, J.-M. Tian, J. Su, H.-L. Li, L. Shan, R.-H. Liu, W.-D. Zhang, *Planta Med.* **2012**, 78, E23 (Publikationsdatum 4. September 2012)
- [68] Z.-J. Wu, X.-K. Xu, Y.-H. Shen, J. Su, J.-M. Tian, S. Liang, H.-L. Li, R.-H. Liu, W.-

- D. Zhang, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2397-2400
- [69] C. Li, X. Yu, X. Lei, *Org. Lett.* **2010**, 12, 4284-4287
- [70] B. Nosse, R. B. Chhor, W. B. Jeong, C. Böhm, O. Reiser, *Org. Lett.* **2003**, 5, 941-944
- [71] S. Kalidindi, Dissertation, Universität Regensburg, **2009**
- [72] Für zwei repräsentative Übersichtsartikel: a) A. S. Mamman, J.-M. Lee, Y.-C. Kim, I. T. Hwang, N.-J. Park, Y. K. Hwang, J.-S. Chang, J.-S. Hwang, *Biofuels, Bioprod. Bioref.* **2008**, 2, 438-454; b) A. Corma, S. Iborra, A. Velty, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2411-2502
- [73] K. Ulbrich, Masterarbeit, Universität Regensburg, **2009**
- [74] a) T. T. Curran, D. A. Hay, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 2791-2792; b) T. T. Curran, D. A. Hay, C. P. Koegel, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 1983-2004
- [75] W. B. Jeong, Dissertation, Universität Regensburg, **2006**
- [76] A. Schall, Dissertation, Universität Regensburg, **2007**
- [77] K. Ulbrich, P. Kreitmeier, O. Reiser, *Synlett*, **2010**, 2037-2040
- [78] M. T. Reetz, A. Kindler, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 502, C5-C7
- [79] T. Hayashi, Y. Katsuro, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3915-3918
- [80] C. Stanglmair, Bachelorarbeit, Universität Regensburg, **2010**
- [81] Für Übersichtsartikel siehe a) R. Noyori, M. Suzuki, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 854-882; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 847-876; b) V. L. Khristoforov, V. A. Serebryanyi, *Pharm. Chem. J.*, **1994**, 28, 412-440
- [82] a) M. Suzuki, Y. Morita, H. Koyano, M. Koga, R. Noyori, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 4809-4822; b) T. Tanaka, T. Toru, N. Okamura, A. Hazato, S. Sugiura, K. Manabe, S. Kurozumi, M. Suzuki, T. Kawagishi, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4103-4104
- [83] a) C.-T. Chang, S. H. Jacobo, W. S. Powell, J. A. Lawson, G. A. FitzGerald, D. Pratico, J. Rokach, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6325-6328; b) S. P. Khanapure, N. Najafi, S. Manna, J.-J. Yang, J. Rokach, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7548-7551; c) R. Noyori, I. Tomino, M. Yamada, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6717-6725; d) K. Laumen, M. Schneider, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5875-5878; e) A. S. Demir, O. Sesenoglu, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, 13, 667-670
- [84] C. R. Johnson, S. J. Bis, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7287-7290 und darin zitierte Literatur
- [85] R. B. Mofett, *Org. Synth.* **1963**, 32, 41-44
- [86] a) M. Korach, D. R. Nielsen, W. H. Rideout, *Org. Synth.* **1962**, 42, 50-54; b) W.

- Fröhner, B. Monse, T. M. Braxmeier, L. Casiraghi, H. Sahagún, P. Seneci, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4573-4576; c) S. K. Basra, M. G. B. Drew, J. Mann, P. D. Kane, *J. Chem. Soc., Perkins Trans. 1*, **2000**, 3592-3598
- [87] D. R. Deardorff, D. C. Myles, K. D. MacFerrin, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5615-5618
- [88] D. R. Deardorff, C. Q. Windham, C. L. Craney, *Org. Synth.* **1996**, 73, 25-30
- [89] L. F. Tietze, C. Stadler, N. Böhnke, G. Brasche, A. Grube, *Synlett* **2007**, 485-487
- [90] D. Deardorff, D. C. Myles, *Org. Synth.* **1989**, 67, 114-117
- [91] M. H. Becker, Dissertation, Ruhr-Universität Bochum, **2000**
- [92] Für repräsentative Beispiele siehe a) S. Warwel, G. Steinke, M. Rüschen, Klaas, *Biotechnol. Tech.* **1996**, 10, 283-286; b) L. Lerin, G. Ceni, A. Richetti, G. Kubiak, J. Vladimir Oliveira, G. Toniazzi, H. Treichel, E. G. Oestreicher, D. Oliveira, *Braz. J. Chem. Eng.* **2011**, 28, 181-188; c) M. M. Rahman Talukder, J. C. Wu, S. K. Lau, L. C. Cui, G. Shimin, A. Lim, *Energy Fuels* **2009**, 23, 1-4
- [93] a) C. Böhm, M. Schinnerl, C. Bubert, M. Zabel, T. Labahn, E. Parisini, O. Reiser, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2955-2965; b) C. Böhm, O. Reiser, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1315-1318; c) R. B. Chhor, B. Nosse, S. Sörgel, C. Böhm, M. Seitz, O. Reiser, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 260-270; d) M. Schinnerl, C. Böhm, M. Seitz, O. Reiser, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 765-771; e) E. Jezek, A. Schall, P. Kreitmeier, O. Reiser, *Synlett* **2005**, 915-918
- [94] D. A. Evans, K. A. Woerpel, B. Nosse, A. Schall, Y. Shinde, E. Jezek, M. M. Haque, R. B. Chhor, O. Reiser, *Org. Synth.* **2006**, 83, 97-102
- [95] A. Mengel, O. Reiser, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1191-1223
- [96] a) A. Hosomi, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 1295-1298; b) A. Hosomi, *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 200-206; c) Ian Fleming in *Comprehensive Organic Synthesis*, Band 2, (Hrsg. B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 563-593
- [97] B. Nosse, Dissertation, Universität Regensburg, **2004**
- [98] M. Schanderl, Dissertation, Universität Regensburg, **2011**
- [99] S. Mathai, Humboldt-Forschungsbericht, Universität Regensburg, **2008**
- [100] a) A. Hafner, R. O. Duthaler, R. Marti, G. Rihs, P. Rothe-Streit, F. Schwarzenbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2321-2336; b) R. O. Duthaler, A. Hafner, M. Riediker, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 631-642; c) R. O. Duthaler, A. Hafner, P. L. Asters, P. Rothe-Streit, G. Rihs, *Pure Appl. Chem.* **1992**, 64, 1897-1910

- [101] Für einen Übersichtsartikel siehe R. O. Duthaler, A. Hafner, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 807-832
- [102] a) F. Toda, K. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 551-554; b) D. Seebach, A. K. Beck, R. Imwinkelried, S. Roggo, A. Wonnacott, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 954-974; c) H. Du, D. Zhao, K. Ding, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5964-5970
- [103] R. Brückner in *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage, **2004**, Freiburg, Heidelberg, Elsevier, Spektrum Akademischer Verlag
- [104] Für repräsentative Übersichtsartikel zur Metathese siehe a) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3140-3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012-3043; b) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4564-4601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4490-4527; c) A. Gradillas, J. Pérez-Castells, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6086-6101; d) S. Monsaert, A. L. Vila, R. Drozdak, P. Van Der Voort, F. Verpoort, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3360-3372; e) R. H. Grubbs, *Tetrahedron*, **2004**, 7117-7140; f) A. H. Hoveyda, A. R. Zhugralin, *Nature*, **2007**, 243-251; g) R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4592-4633
- [105] „Press Release: The Nobel Prize in Chemistry 2005“. Nobelprize.org. 10 May 2012
http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005/press.html
- [106] a) R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3875-3886; b) J. H. Oskam, H. H. Fox, K. B. Yap, D. H. McConville, R. O'Dell, B. J. Lichtenstein, R. R. Schrock, *J. Organomet. Chem.* **1993**, 459, 185-198
- [107] P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 2039-2041
- [108] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, 1, 953-956
- [109] J.-L. Hérisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* **1971**, 141, 161-176
- [110] S.-M. Paek, *Molecules* **2012**, 17, 3348-3358
- [111] B. Nosse, A. Schall, W. B. Jeong, O. Reiser, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1869-1874
- [112] C. Samojlowicz, M. Bieniek, A. Zarecki, R. Kadyrov, K. Grela, *Chem. Commun.* **2008**, 6282-6284
- [113] a) P. C. B. Page, T. J. McCarthy in *Comprehensive Organic Synthesis*, Band 7 (Hrsg. B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 83-117; b) J. Młochowski, M. Brzasczcz, M. Giurg, J. Palus, H. Wójtowicz; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4329-4339
- [114] a) K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 7154-7155; b) D.

- Arigoni, A. Vasella, K. B. Sharpless, H. P. Jensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7917-7919
- [115] M. A. Umbreit, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5526-5528
- [116] Für einige Beispiele, in denen das System SeO₂/TBPH eingesetzt wurde, siehe a) P. A. Wender, C. D. Jesudason, H. Nakahira, N. Tamura, A. L. Tebbe, Y. Ueno, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12976-12977; b) B. Zhou, X. Li, H. Tang, Z. Miao, H. Feng, Y. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3176-3179; c) D. Yang, X.-Y. Ye, M. Xu, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2208-2217; d) Z. Wang, S.-J. Min, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10848-10849; e) L. Barriault, I. Denissova, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1371-1374; f) K. C. Nicolaou, P. K. Sasmal, A. J. Roecker, X.-W. Sun, S. Mandal, A. Converso, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3443-3447
- [117] F. A. Macías, J. C. G. Galindo, D. Castellano, R. F. Velasco, *J. Agric. Food Chem.* **2000**, 48, 5288-5296
- [118] a) M. S. Chen, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1346-1347; b) M. S. Chen, N. Prabakaran, N. A. Labenz, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6970-6971
- [119] R. Manktala, R. S. Dhillon, B. R. Chhabra, *Indian J. Chem.* **2006**, 45B, 1591-1594
- [120] R. Brückner in *Comprehensive Organic Synthesis*, Band 6 (Hrsg. B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 873-908
- [121] T. Nakai, K. Mikami, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 885-902
- [122] F. A. Carey, R. J. Sundberg in *Organische Chemie*, (Übersetzungsherausgeber: H. J. Schäfer, D. Hoppe, G. Erke; übersetzt von D. Fischer-Henningsen, S. Freund, S. Gräf, H. Münch, M. Storch), Weinheim, **2004**, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA
- [123] a) D. R. Rayner, E. G. Miller, P. Bickart, A. J. Gordon, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3138-3139; b) E. G. Miller, D. R. Rayner, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3139-3140; c) P. Bickart, F. W. Carson, J. Jacobus, E. G. Miller, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4870-4876; d) R. Tang, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2100-2104
- [124] S. Braverman, Y. Stabinsky, *Chem. Comm.* **1967**, 270-271
- [125] a) D. A. Evans, G. C. Andrews, C. L. Sims, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4956-4957; b) D. A. Evans, G. C. Andrews, T. T. Fujimoto, D. Wells, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 1385-1388; c) D. A. Evans, G. C. Andrews, T. T. Fujimoto, D. Wells, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 1389-1392
- [126] D. A. Evans, G. C. Andrews, *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7, 147-155
- [127] B. B. Snyder, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3155-3156

- [128] F. Kurzer, *Org. Synth.* **1954**, 34, 93-95
- [129] a) A. M. Moiseenkov, V. A. Dragan, V. A. Koptenkova, V. V. Veselovsky, *Synthesis* **1987**, 814-815; b) V. V. Veselovskii, V. A. Dragan, A. M. Moiseenkov, *Russ. Chem. Bull.* **1990**, 39, 1734-1736
- [130] M. Alajarín, A. Pastor, J. Cabrera, *Synlett* **2004**, 995-998
- [131] D. Markovic, C. M. R. Volla, P. Vogel, A. Varela-Álvarez, J. A. Sordo, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 5969-5975
- [132] K. Wietzerbin, J. Bernadou, B. Meunier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1391-1406
- [133] Luzzio, F. A., *Tetrahedron*, **2012**, 68, 5323-5339
- [134] M. F. Schlecht in *Comprehensive Organic Synthesis*, Band 7 (Hrsg. B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 815-837
- [135] M. Shibuya, S. Ito, M. Takahashi, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4303-4306
- [136] M. Shibuya, M. Tomizawa, Y. Iwabuchi, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4750-4752
- [137] M. Shibuya, M. Tomizawa, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4715-4718
- [138] M. Uyanik, R. Fukatsu, K. Ishihara, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3470-3473
- [139] J.-M. Vatéle, *Tetrahedron* **2010**, 66, 904-912
- [140] J.-M. Vatéle, *Synlett* **2008**, 1785-1788
- [141] J.-M. Vatéle, *Synlett* **2009**, 2143-2145
- [142] Für repräsentative Beispiele siehe a) J. R. Hudlicky, L. Werner, V. Semak, R. Simionescu, T. Hudlicky, *Can. J. Chem.* **2011**, 89, 535-543; b) P. J. Mohr, R. L. Halcomb, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1712-1713; c) M. W. B. Pfeiffer, A. J. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5334-5335; d) K. C. Nicolaou, Y.-P. Sun, H. Korman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5875-5878; e) B. M. Trost, A. B. Pinkerton, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1601-1603; f) G. B. Dudley, S. J. Danishefsky, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2399-2402
- [143] a) M. Mandal, H. Yun, G. B. Dudley, S. Lin, D. S. Tan, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10619-10637; b) S. Lin, G. B. Dudley, D. S. Tan, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2188-2191
- [144] a) S. F. Brady, M. P. Singh, J. E. Janso, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2116-2117; b) S. F. Brady, S. M. Bondi, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9900-9901; c) M. P. Singh, J. E. Janso, S. W. Luckman, S. F. Brady, J. Clardy, M. Greenstein, W. M. Maiese, *J. Antibiot.* **2000**, 53, 256-261
- [145] Für Beispiele zur Enon-Darstellung über eine Epoxidöffnung siehe neben den Arbeiten von A. Schall^[76], S. Kalidindi^[71] und S. Mathai^[99]: S. Borrelly, L. A.

- Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 727-740
- [146] H. Zhang, M. S. Reddy, S. Phoenix, P. Deslongchamps, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1272-1275
- [147] Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 885-888
- [148] a) J.-L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2226-2227 b) A. L. Gemal, J.-L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5454-5459; c) J.-L. Luche, L. Rodriguez-Hahn, P. Crabbé, *J. C. S. Chem. Commun.* **1978**, 601-602
- [149] Für Beispiele zur 1,2-Enon-Reduktion mit NaBH₄ siehe a) A. Lauridsen, C. Cornett, T. Vulpius, P. Moldt, S. B. Christensen, *Acta Chem. Scand.* **1996**, 50, 150-157; b) M. Bordoloi, J. C. Sarmah, R. P. Sharma, *Tetrahedron* **1989**, 45, 289-302; c) E. S. Alvarenga, L. C. A. Barbosa, W. A. Saliba, F. F. P. A. e A. J. Demuner, A. A. Silva, *Quim. Nova* **2009**, 32, 401-406; d) E. F. Makiyi, R. F. M. Frade, T. Lebl, E. G. Jaffray, S. E. Cobb, A. L. Harvey, A. M. Z. Slawin, R. T. Hay, N. J. Westwood, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5711-5715; e) J. C. Sarma, P. K. Chowdhury, N. C. Barua, R. P. Sharma, P. Kulanthaivel, K. Watanabe; *Indian J. Chem.* **1987**, 26B, 923-929
- [150] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, in *Greene's Protective Groups In Organic Synthesis*, 4. Auflage, John Wiley and Sons, New Jersey, **2006**, S.165-221
- [151] Für Beispiele zur chemoselektiven Schützung siehe a) M. C. Carreno, E. Merino, M. Ribagorda, A. Somoza, A. Urbano, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 1064-1077; b) G. Mehta, S. R. Singh, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2079-2082; c) A. G. Csáky, M. Mba, J. Plumet, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 9026-9029; d) S. Barradas, A. Urbano, M. C. Carreno, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 9286-9289; e) B. M. F. Lagnel, C. Morin, A. de Groot, *Synthesis* **2000**, 1907-1916; f) C. Crawford, A. Nelson, I. Patel, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4231-4234; g) L. Sánchez-Abella, S. Fernández, A. Verstuyf, L. Verlinden, V. Gotor, M. Ferrero, *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6158-6162; h) T. Nakamura, M. Oshida, T. Nomura, A. Nakazaki, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5533-5536
- [152] K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2697-2699
- [153] A. Yasuda, S. Tanaka, K. Oshima, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 6513-6514
- [154] a) E. H. Eschinas, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1598-1600; b) S. Terao, M. Shiraishi, K. Kato, *Synthesis* **1979**, 467-468; c) M. Ando, A. Akahane, K. Takase, *Chem. Lett.* **1978**, 727-730
- [155] S. Murata, M. Suzuki, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2738-2739
- [156] G. A. Kraus, K. Frazier, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2579-2581

- [157] T. Inoue, T. Uchimaru, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1977**, 1215-1218
- [158] A. Mordini, E. Ben Rayana, C Margot, M. Schlosser, *Tetrahedron* **1990**, 46, 2401-2410
- [159] P. Mosset, S. Manna, J. Viala, J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 299-302
- [160] C. Raptis, H. Garcia, M. Stratakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3133-3136
- [161] a) A. C. Cope, H.-H. Lee, H. E. Petree, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 2849-2852; b) A. C. Cope, J. K. Heeren, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3125-3129; c) J. K. Crandall, L.-H. Chang, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 435-439; d) B. Rickborn, R. P. Thummel, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 3583-3586; e) R. P. Thummel, B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1365-1368; f) C. L. Kissel, B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2060-2063
- [162] Für zwei Übersichtsartikel siehe a) A. Magnus, S. K. Bertilsson, P. G. Andersson; *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 223-229; b) P. O'Brien, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 1439-1457
- [163] K. Smith, G. A. El-Hiti, I. Matthews, M. Al-Shamali, T. Watson, *Catal. Lett.* **2009**, 128, 101-105
- [164] G. Nomine, D. Bertin, A. Pierdet, *Tetrahedron* **1960**, 8, 217-220
- [165] W.-D. Z. Li, Z.-H. Gao, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2917-2920
- [166] M. Ishihara, T. Tsuneya, M. Shiga, K. Uneyama, *Phytochemistry*, **1991**, 30, 563-566
- [167] S. Kirsch, O. Ackermann, K. Harms, T. Bach, *Monatsh. Chem.* **2004**, 135, 713-727
- [168] M. Ishihara, Y. Masatsugu, K. Uneyama, *Tetrahedron* **1992**, 48, 10265-10276
- [169] A. G. González, A. Galindo, H. Mansilla, V. H. Kesternich, J. A. Palenzuela, M. L. Rodríguez, *J. Nat. Prod.* **1990**, 53, 462-265
- [170] Für ein Beispiel mit Methylenblau als Photosensitizer siehe A. B. Smith 3rd, N. Kanoh, H. Ishiyama, N. Minakawa, J. D. Rainier, R. A. Hartz, Y. S. Cho, H. Cui, W. H. Moser, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8228-8237
- [171] Für ein Beispiel mit Rose-Bengal als Photosensitizer siehe T. Nishio, P. Mathies, K. Job, B. Frei, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 943-951
- [172] Für Beispiele mit Tetrephenylporphyrin als Photosensitizer sieh a) A. G. Griesbeck, T. Deufel, *Synlett* **1993**, 467-468; b) W. Adam, L. Hasemann, *Chem. Ber.* **1990**, 123, 1449-1451; c) L. Fröhlic, T. Linker, *Synlett* **2004**, 2725-2727
- [173] Für einige repräsentative Übersichtsartikel siehe a) H. H. Wasserman, J. L. Ives, *Tetrahedron* **1981**, 37, 1825-1852; b) G. Ohloff, *Pure Appl. Chem.* **1975**, 43, 481-502, c) M. Prein, W. Adam, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 519-538; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 477-494; d) E. : Clennan, *Tetrahedron* **2000**, 56, 9151-9179; e) M.

- Stratakis, M. Orfanopoulos, *Tetrahedron* **2000**, 56, 1595-1615; f) E. L. Clennan, A. Pace, *Tetrahedron* **2005**, 61, 6665-6691; für eine Dissertation siehe M. Cho, Dissertation, Universität Köln, **2009**
- [174] a) P. Bäckström, S. Okecha, N. de Silvia, D. Wijekoon, T. Norin, *Acta Chem. Scand. B* **1982**, 36, 31-36; b) A. J. Carnell, G. Casy, G. Gorins, A. Kompany-Saeid, R. McCague, H. F. Olivo, S. M. Roberts, A. J. Willetts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 3431-3439
- [175] A. Srikrishna, G. Satyanarayana, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1027-1030
- [176] F. A. Luzzio, W. J. Moore, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2966-2971
- [177] a) G. M. Atkins Jr., E. M. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4744-4745; b) E. M. Burgess, H. R. Penton, Jr., E. A. Taylor, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 26-31
- [178] U. Rinner, D. R. Adams, M. L. dos Santos, K. A. Abboud, T. Hudlicky, *Synlett* **2003**, 1247-1252
- [179] a) C. Lamberth, *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 518-522; b) S. Khapli, S. Dey, D. Mal, *J. Indian Inst. Sci.* **2001**, 81, 461-476
- [180] B. Hartmann, A. M. Kanazawa, j.-P. Deprés, A. E. Greene, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5077-5080
- [181] M. Ball, S. P. Andrews, F. Wierschem, E. Cleator, M. D. Smith, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2007**, 9, 663-666
- [182] J. Merten, R. Fröhlich, P. Metz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5991-5994
- [183] D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 1574-1585
- [184] Für Übersichtsartikel siehe: a) D. Crich, L. Quintero, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1413-1432; b) P. S. W. McCombie in *Comprehensive Organic Synthesis*, Band 8 (Hrsg. B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 818-824
- [185] J. R. Rasmussen, C. J. Slinger, R. J. Kordish, D. D. Newman-Evans, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4843-4846
- [186] R. H. Shapiro, M. J. Heath, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5734-5735
- [187] Für einen Übersichtsartikel siehe R. M. Adlington, A. G. M. Barrett, *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 55-59
- [188] a) H.-J. Bister, H. Butenschön, *Synlett* **1992**, 22-24; b) W. G. Dauben, M. E. Lorber, N. D. Vietmeyer, R. H. Shapiro, J. H. Duncan, K. Tomer, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4762-4763; c) O. Reiser, Dissertation, Universität Hamburg, **1989**
- [189] A. R. Chamberlin, J. E. Stemke, F. T. Bond, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 147-154
- [190] Für Übersichtsartikel siehe: a) K. Ritter, *Synthesis* **1993**, 735-762; b) W. J. Scott, J. E.

- McMurry, *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 47-54
- [191] Für Beispiele zur Enol-Triflat-Reduktion mit $n\text{-Bu}_3\text{SnH/Pd(PPh}_3)_4$ siehe a) P. A. Wender, S. G. Hedge, R. D. Hubbard, L. Zahng, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4956-4957; b) A. Wada, F. Wang, Y. Suhara, Y. Yamano, T. Okitsu, K. Nakagawa, T. Okana, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 5795-5806; c) K. C. Nicolaou, P. M. Pihko, F. Bernal, M. O. Frederick, W. Qian, N. Uesaka, N. Diedrichs, J. Hinrichs, T. V. Koftis, E. Loizidou, G. Petrovic, M. Rodriguez, D. Sarlah, N. Zou *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2244-2257
- [192] S. Zhang, J. Wang, H. Xue, Q. Deng, F. Xing, M. Ando, *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 1928-1929
- [193] S. Zhang, M. Zhao, L. Bai, T. Hasegawa, J. Wang, L. Wang, H. Xue, Q. Deng, F. Xing, Y. Bai, J.-I. Sakai, J. Bai, R. Koyanagi, Y. Tsukumo, T. Kataoka, K. Nagai, K. Hirose, M. Ando, *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 1425-1428
- [194] J. Dai, L. Yang, J.-I. Sakai, M. Ando, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2005**, 33, 87-91
- [195] T. G. Elford, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1488-1489
- [196] F. P. Greenspan, D. G. MacKellar, *Anal. Chem.* **1948**, 20, 1061-1063

7 Curriculum Vitae

Michael Schwarz

Persönliche Angaben

Geburtsdatum, -ort	12. September 1983, Nabburg
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig

Ausbildung/Berufseinstieg

Seit Juli 2012	Laborleiter, BASF SE , Ludwigshafen
Seit Okt. 2008	Anfertigung einer Dissertation in Organischer Chemie / Naturstoffsynthese bei Prof. Dr. Oliver Reiser an der Universität Regensburg
29. Sept. 2008	Dipl.-Chem. Univ.
Jan. 2008 – Sept. 2008	Diplomarbeit in Organischer Chemie an der Universität Regensburg bei Prof. Dr. Oliver Reiser und am Tokyo Institute of Technology , Japan, bei Prof. Dr. Keisuke Suzuki
Mai 2008 – Aug. 2008	Forschungsaufenthalt am Tokyo Institute of Technology , Japan, in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Keisuke Suzuki
12.10.2006	Basisstudium
Sept. 2005 - März 2006	Auslandsstudium an der University of Aberdeen , Schottland
30.09.2005	Vordiplom
Okt. 2003	Beginn des Chemiestudiums an der Universität Regensburg
27.06.2003	Allgemeine Hochschulreife am Johann-Andreas-Schmeller-Gymnasium Nabburg

Zusatzausbildung

März 2007- Sept. 2008	Bayerische EliteAkademie , München, Zusatzstudium Förderinstitution der bayerischen Wirtschaft und Universitäten
-----------------------	--

Auszeichnungen / Stipendien

2009-2012	Stipendiat in der Promotionsförderung der Studienstiftung des deutschen Volkes
2007	Aufnahme in den 9. Jahrgang der Bayerischen EliteAkademie
2006-2008	Stipendiat in der Studienförderung der Studienstiftung des deutschen Volkes
2006	Vordiplomspreis der Gesellschaft Deutscher Chemiker
2006	Buchpreis der Universitätsstiftung Dr. Alfons-Paulus für das Vordiplom
2005-2006	Erasmus-Stipendium
2003	Witron-Abiturpreis der Franz-Winkler-Stiftung

Publikationen

- (1) Martin Schanderl, Won Boo Jeong, Michael Schwarz, Oliver Reiser,
„*Stereoselective Rearrangement of Guaianolides to tricyclic δ -Valerolactones*“,
Org. Biomol. Chem. **2011**, 9, 2543-2547
- (2) Michael Schwarz, Oliver Reiser,
„Metal or No Metal: That is the Question!“,
Angew. Chem. **2011**, 123, 10679-20681; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10495-10497

Poster

- (1) Michael Schwarz, Martin Schanderl, Won Boo Jeong, Srinivas Kalidindi, Oliver Reiser
„*Facile access to the 5,7,5-guaianolide framework and its versatile application in natural product synthesis*“
121st BASF International Summer Courses, **2011**, Ludwigshafen sowie
GDCh Wissenschaftsforum, **2011**, Bremen
- (2) Michael Schwarz, Andreas Schall, Martin Schanderl, Srinivas Kalidindi, Won Boo Jeong, Oliver Reiser „*Studies towards new bicyclic γ -butyrolactones*“
International Conference on Organic Synthesis (ICOS) 17, **2008**, Daejeon, Korea

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Oliver Reiser für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die Möglichkeit, eine Dissertation auf dem herausfordernden Gebiet der monomeren und dimeren Guaianolide anzufertigen. Weiterhin möchte ich mich für seine stete Unterstützung und die hilfreichen Diskussionen während der Promotion bedanken.

Bei Prof. Dr. Kirsten Zeitler möchte ich mich für die fachlichen Diskussionen und für die Möglichkeit, beim wöchentlichen „problems seminar“ in ihrer Gruppe teilnehmen zu dürfen, herzlich bedanken.

Prof. Dr. Keisuke Suzuki vom Tokyo Institute of Technology gilt mein Dank für die fachlichen Diskussionen während seines dreimonatigen Aufenthaltes im Jahr 2010 als Humboldt-Gastprofessor in der Gruppe von Prof. Dr. Oliver Reiser.

Dr. Peter Kreitmeier sei gedankt für die Hilfe bei allen auftretenden präparativen chemischen als auch computertechnischen Problemen während des Laboralltags.

Georg Adolin, Klaus Döring, Robert Tomahogh, Andrea Roithmeier, Helena Konkel als auch Roxane Harteis danke ich für die Hilfe im Laboralltag als auch für Messungen und das Nachkochen mancher Verbindungen. Ebenso möchte ich mich bei den Sekretärinnen Young Rothermund, Antje Weigert und Hedwig Ohli bedanken.

Meinen Laborkollegen Andreas Bergmann, Inga Prediger, Dr. Srinivas Kalidindi und Dr. Martin Schanderl möchte ich für die gute Atmosphäre im Labor und für die fachlichen und außerfachlichen Diskussionen danken.

Der Zentralen Analytik der Universität Regensburg danke ich für Analytik-Messungen der Verbindungen, die fachliche Hilfe und Diskussionen.

Meinen ehemaligen Forschungspraktikanten Johannes Pausch, Jürgen Bachl, Katrin Schön, Ralf Moritz, Thomas Rawner, Stefan Troppmann, Veronika Huber und meinem

Bachelorstudenten Christoph Stanglmair danke ich für die Durchführung von Experimenten und das Nachkochen von Verbindungen.

Für das Korrekturlesen dieser Arbeit bedanke ich mich bei ganz besonders bei Dr. Alexander Schätz und ebenso bei Dr. Klaus Harrar und Matthias Neumann.

Dr. Hana Seo danke ich für die Übersetzungshilfe einer koreanischen Publikation (Ref. [31]).

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Freunden Dr. Julian Bodensteiner, Matthias Neumann und Wolfgang Schmucker für die langjährige großartige Freundschaft seit Beginn des Studiums, die gemeinsame Zeit und für die unzähligen gemeinsamen Unternehmungen!

Für die großartige Atmosphäre am Arbeitskreis möchte ich dem ganzen Arbeitskreis danken. Insbesondere möchte ich mich bei Dr. Alexander Schätz, Dr. Michael Kuhn, Dr. Florian Sahr, Dr. Alexander Tereshchenko, Dr. Markus Hager, Dr. Tobias Olbrich, Dr. Sebastian Wittmann, Kathrin Ulbrich, Ludwig Pils, Roland Linhardt, Andreas Kreuzer, Paul Kohls, Matthias Knorn, Viktor Kais, Quirin Kainz, Dr. Klaus Harrar, Dr. Hana Seo und Corina Eichenseer bedanken.

All meinen Freunden außerhalb des Arbeitskreises insbesondere Stefan Schmucker, Astrid Pleyer, Sabrina Sezi, Sabine Grupe, Alice Welther, Moritz Rubner, Stephan Kaiser und natürlich all meinen Freunden aus Saltendorf sei an dieser Stelle ebenfalls gedankt.

Meinem ehemaligen Chemielehrer Werner Schalk möchte ich für die Unterstützung meiner Begeisterung für Chemie während meiner Schulzeit danken!

Danken möchte ich ebenfalls der Studienstiftung des deutschen Volkes für die finanzielle und ideelle Förderung in Form eines Promotionsstipendiums!

Größten Dank muss ich meinen Eltern, meinen beiden Brüdern Roland und Stephan und meinen Großeltern für die Unterstützung meiner ehrgeizigen Ziele während meines Studiums und meiner Promotionszeit aussprechen!

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit nur mit den angegebenen Hilfsmitteln und Quellen selbstständig angefertigt habe.

Regensburg, den 22. Oktober 2012

Michael Schwarz